(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2002 年8 月29 日 (29.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/066464 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 405/10, A61K 31/351, 45/00, A61P 3/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01481

(22) 国際出願日: 2002 年2 月20 日 (20.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-48202 2001 年2 月23 日 (23.02.2001) JP
特願2001-128031 2001 年4 月25 日 (25.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 壽製薬株式会社 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒389-0601 長野県 埴科郡 坂城町大字坂城６３５１番地 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 冨山 泰 (TOMIYAMA,Hiroshi) [JP/JP]; 〒389-0601 長野県 埴科郡 坂城町大字坂城１１１３番地 Nagano (JP). 横田 昌幸 (YOKOTA,Masayuki) [JP/JP]; 〒387-0023 長野県 更埴市 八幡２６７１－１０ Nagano (JP). 野田 淳 (NODA,Atsushi) [JP/JP]; 〒380-0816 長野県 長野市 三輪田町１３１０－４５１ Nagano (JP). 大野 晃 (OHNO,Akira) [JP/JP]; 〒389-0604 長野県 埴科郡 坂城町大字網掛９８３ Nagano (JP).

(74) 代理人: 田中 宏, 外 (TANAKA,Hiroshi et al.); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門一丁目１９番１４号 邦楽ビル７階 Tokyo (JP).

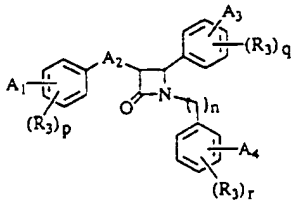
(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, ID, IN, JP, KR, MX, RU, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

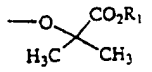
[続葉有]

(54) Title: β-LACTAM COMPOUNDS, PROCESS FOR REPODUCING THE SAME AND SERUM CHOLESTEROL-LOWERING AGENTS CONTAINING THE SAME

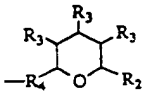
(54) 発明の名称: β-ラクタム化合物及びその製造方法並びにこれを含有する血清コレステロール低下剤



(I)



(b)



(a)

(57) Abstract: Novel β-latcam compounds represented by the following general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof which are useful as serum cholesterol-lowering agents: (I) wherein A_1, A_3 and A_4 represent each hydrogen, halogeno, C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxy, $-COOR_1$, a group represented by the following general formula (b): (b) (wherein R_1 represents hydrogen or C_{1-5} alkyl), or a group represented by the following general formula (a): (a) [wherein R_2 represents $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)-R_1$ or $-CO_2-R_1$; R_3 represents -OH or $-OC(O)-R_1$; R_4 represents $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (wherein k and l are each 0 or an integer of 1 or above provided that k+l is an integer not more than 10; and R_5 represents a single bond, -CH=CH-, $-OCH_2-$,

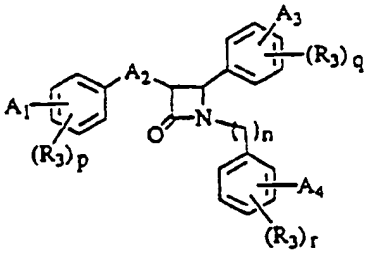
[続葉有]

WO 02/066464 A1

carbonyl or -CH(OH)-): provided that at least one of A_1, A_3 and A_4 is a group represented by the above formula (a); A_2 represents C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxy, C_{1-5} alkenyl, C_{1-5} hydroxyalkyl or C_{1-5} carbonylalkyl; and n, p, q and r are each an integer of 0, 1 or 2.

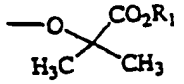
(57) 要約:

下記一般式（Ｉ）で示される新規のβ－ラクタム化合物である。血清コレステロール低下剤として有用である。



……（Ｉ）

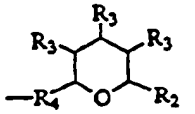
[式中、Ａ１、Ａ３及びＡ４は、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ６のアルキル基、Ｃ１～Ｃ６のアルコキシ基、－ＣＯＯＲ１、次式（ｂ）：



……（ｂ）

（式中、Ｒ１は水素原子、Ｃ１～Ｃ６のアルキル基である。）

で示す基、又は次式（ａ）：



……（ａ）

〔式中、Ｒ３は－ＣＨ２ＯＨ基、－ＣＨ２ＯＣ（Ｏ）－Ｒ１基又は－ＣＯ２－Ｒ１基、Ｒ５は－ＯＨ基又は－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ１基、Ｒ４は－（ＣＨ２）ｋＲ６（ＣＨ２）ｌ－（但し、ｋとｌは０又は１以上の整数であり、ｋ＋ｌは１０以下の整数である。）、またＲ６は結合を表し、単結合、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＯＣＨ２－、カルボニル基又は－ＣＨ（ＯＨ）－である。〕で示す基であり、Ａ１、Ａ３及びＡ４のいずれか１つは必ず上記（ａ）式で示す基である。

Ａ２は、Ｃ１～Ｃ６のアルキル鎖、Ｃ１～Ｃ６のアルコキシ鎖、Ｃ１～Ｃ６のアルケニル鎖、Ｃ１～Ｃ６のヒドロキシアルキル鎖又はＣ１～Ｃ６のカルボニルアルキル鎖である。

ｎ、ｐ、ｑ及びｒは０、１又は２の整数を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 補正書・説明書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明　細　書

βーラクタム化合物及びその製造方法並びにこれを含有する血清コレステロール低下剤

技術分野

本発明は、新規βーラクタム化合物及びその製造方法、並びに該化合物を含有する血清コレステロール低下剤に関する。

背景技術

高コレステロール血症は、動脈硬化性疾患の大きなリスクファクターであることが知られており、現代の死因の上位を占める心疾患との関連性も報告されている（例えば、Lipid Research Clinics Program.,J.Am.Med.Assoc.,1984,251,351及び365)。近年、HMG-CoA還元酵素阻害剤が血清コレステロール低下剤として臨床使用されている。しかしながら、HMG-CoA還元酵素阻害剤は強力な血清コレステロール低下作用を有してはいるものの、安全性に問題があるとも考えられている（例えば、Mevacor in Physician's Desk Reference, 49th ED, Medical Economics Date Production Company, 1995, 1584)。このため、高活性で、より安全な血清コレステロール低下剤が求められている。

天然物の配糖体の中には、血清コレステロール低下作用を有する化合物が報告されている（例えば、M.A.Farboodniay Jahromi et al., J.Nat.Prod.,1993,56, 989., K.R.Price,The Chemistry and Biological Significance of Saponons in Foods and Feeding Stuffs. CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition, CRC Press,1987,

26,27)。これらの配糖体は、小腸内でのコレステロールの吸収を防ぐことにより、血清コレステロールを低下させると推測されている（例えばP.A.McCarthy et al.,J.Med.Chem.,1996,39,1935)。また、血清コレステロールを低下させるβ－ラクタム化合物も報告されている（例えば、S.B.Rosenblum et al.,J.Med.Chem.,1998,41,973, B.Ram et al.,Indian J. Chem., 1990,29B,1134. メルク社USP498,3597)。

これらのβ－ラクタム化合物は、それ自身、弱いコレステロール吸収阻害作用を有するが、グルクロン酸抱合を受けることにより更に強力なコレステロール吸収阻害作用を示す。β－ラクタム化合物は、経口投与されると、その多くは小腸からの吸収過程で速やかにグルクロン酸抱合を受け、O－グルクロン酸抱合体となり、肝臓を通って胆管より小腸に分泌される。このβ－ラクタム化合物－O－グルクロン酸抱合体は、作用部位である小腸上皮に留まり、コレステロールの吸収を阻害する（例えば、M.van Heek et al.,Brit.J.Pharmacol.,2000,129,1748,J.Pharmacol.Exp. Ther., 1997,283,157)。

前出のβ－ラクタム化合物が、グルクロン酸抱合されることにより小腸においてコレステロール吸収阻害作用を示すことから、予め、同一分子内に、β－ラクタム構造といくつかの糖とを－O－結合させた化合物のコレステロール低下作用も報告されている（例えばW.D.Vaccaro et al., Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8, 313)。しかし、経口投与された場合、この化合物は小腸に存在するグリコシダーゼにより容易に－O－グリコシド結合が加水分解されて、小腸でのコレステロール吸収阻害作用が減弱することが予想される。作用部位が小腸上皮であることを考えると、より良いコレステロール吸収阻害剤としては、小腸のみに作用して、高い活性と長い持続性を有することが必要であ

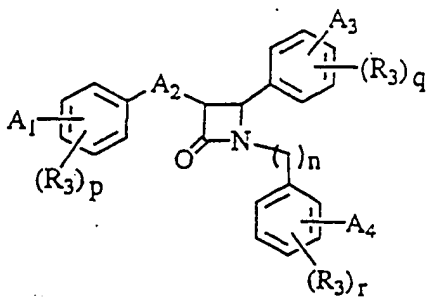
る。このことは、化合物が小腸で吸収されることにより副作用を発現する可能性が高いため、小腸で吸収されず、小腸上皮にてコレステロール吸収阻害作用を発現した後、そのまま体外に排泄されることも意味している。

本発明は上記の事情に鑑みなされたもので、同一分子内にβ－ラクタム構造とグルコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定なＣ－配糖体部分を有する血清コレステロール低下剤を提供すること、すなわち血清コレステロール低下剤として有用なβ－ラクタムとＣ－配糖体とのハイブリッド分子を提供することを目的とする。

発明の開示

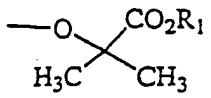
本発明者らは、上記した従来技術を踏まえて、β－ラクタム化合物をグリコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定な糖誘導体として有用なＣ－配糖体（例えばR.J.Linhardt et al., Tetrahedron,1998,54,9913, D.E Levy, The Chemistry of C-Glycosides;Elsevier Science;Oxford,1995., M.H.D.Postema, C-Glycoside Synthesis. CRC Press; Boca Raton,1995）としたハイブリッド分子とすることで、（１）小腸に存在するグルコシダーゼによる代謝に安定であることから、長時間小腸上皮に留まることが可能であり、（２）小腸上皮からの吸収がわずかとなり、副作用が軽減されるものと考えた。そこで、本発明者らは新規β－ラクタム化合物について、血清コレステロール低下剤の創製を目的に研究を行った結果、一般式（Ｉ）で示される新規β－ラクタム化合物が、優れた高コレステロール低下作用を有することを見い出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、次式の一般式（Ｉ）：



..... (I)

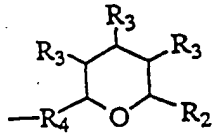
[式中、A_1、A_3及びA_4は、水素原子、ハロゲン、C_1～C_5のアルキル基、C_1～C_5のアルコキシ基、－COOR_1、次式（b）：



..... (b)

（式中、R_1は水素原子、C_1～C_5のアルキル基である。）

で示す基、又は次式（a）：



..... (a)

〔式中、R_2は－CH_2OH基、－CH_2OC（O）－R_1基又は－CO_2－R_1基、R_3は－OH基又は－OC（O）－R_1基、R_4は－（CH_2）$_k$$R_5$（$CH_2$）$_l$－（但し、kとlは0又は1以上の整数であり、k＋lは10以下の整数である。）、またR_5は結合を表し、単結合、－CH＝CH－、－OCH_2－、カルボニル基又は－CH（OH）－である。〕で示す基であり、A_1、A_3及びA_4のいずれか1つは必ず上記（a）式で示す基である。

A_2は、C_1～C_5のアルキル鎖、C_1～C_5のアルコキシ鎖、C_1～C_5のアルケニル鎖、C_1～C_5のヒドロキシアルキル鎖又はC_1～C_5の

カルボニルアルキル鎖である。

ｎ、ｐ、ｑ及びｒは０、１又は２の整数を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

また本発明は、一般式（Ｉ）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造法である。また本発明は、一般式（Ｉ）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する血清コレステロール低下剤である。更に、本発明は、一般式（Ｉ）で示される化合物とβ－ラクタマーゼ阻害剤との併用による血清コレステロール低下剤である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物の薬理学的に許容される塩としては、無機塩基の塩としてナトリウム塩やカリウム塩等、有機酸塩としてコハク酸、マレイン酸、トシル酸、酒石酸等が挙げられる。一般式（Ｉ）の化合物はそのままで、或いは公知の製剤技術により、粉剤、顆粒剤、錠剤、或いはカプセル剤に製剤化されて、経口的に投与できる。また、直接腸への投与や坐剤、注射剤等の形で非経口的な投与が可能である。投与量は患者の症状、年齢、体重等により異なるが、例えば成人１日あたり０．０１～１０００ｍｇを１～数回に分けて投与することにより血清コレステロール低下効果が期待される。また、一般式（Ｉ）で示される化合物とβ－ラクタマーゼ阻害剤との併用によって、血清コレステロール低下作用が増強すると考えられる。β－ラクタマーゼ阻害剤は、細菌によるβ－ラクタム環の分解を阻害する薬剤であり、クラブラン酸などが用いられる

以下に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれらに限定される

ものではない。本発明に含まれる具体的な化合物として、下記の化合物が挙げられる。

（１）（４Ｓ*，３Ｒ*）－４－｛４－［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］フェニル｝－１－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（２）（４Ｓ*，３Ｒ*）－４－（４－｛［５Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（３）（３Ｓ，２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－２－［（４－｛（４Ｓ*，３Ｒ*）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－２－オキソアゼチジン－４－イル｝フェニル）メチル］－４，５－ジアセチルオキシ－６－（アセチルオキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアセテート

（４）（４Ｓ*，３Ｒ*）－４－（４－｛［５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－クロロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（５）（４Ｓ*，３Ｒ*）－４－（４－｛［５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４

ーメトキシフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（６）（３Ｓ，２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－２－［（４－｛（４Ｓ*，３Ｒ*）－１－（４－メトキシフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－２－オキソアゼチジン－４－イル｝フェニル）メチル］－４，５－ジアセチルオキシ－６－（アセチルオキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアセテート

（７）（４Ｓ*，３Ｒ*）－４－（４－｛［５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－メチルフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（８）（３Ｓ，２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－２－［（４－｛（４Ｓ*，３Ｒ*）－１－（４－メチルフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－２－オキソアゼチジン－４－イル｝フェニル）メチル］－４，５－ジアセチルオキシ－６－（アセチルオキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアセテート

（９）（４Ｓ*，３Ｒ*）－４－（４－｛（５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－フェニル－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（１０）（３Ｓ，２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－２－［（４－｛（４Ｓ*，３Ｒ*）－１－フェニル－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－２－オキソアゼチジン－４－イル｝フェニル）メチル］－４，

5－ジアセチルオキシ－6－（アセチルオキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－3－イルアセテート

（11）（4S*，3R*）－4－（4－{[（5S，2R，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル} フェニル）－1－（4－フルオロフェニル）－3－［3－（フェニル）プロピル］アゼチジン－2－オン

（12）（4S*，3R*）－4－（4－{[（4S，5S，2R，3R，6R）－3，4，5，－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル} フェニル）－1－（4－フルオロフェニル）－3－［2－（4－フルオロフェノキシ）エチル］アゼチジン－2－オン

（13）（3S，2R，4R，5R，6R）－2－［（4－{（4S*，3R*）－1－（4－フルオロフェニル）－3－［2－（4－フルオロフェノキシ）エチル］－2－オキソアゼチジン－4－イル} フェニル）メチル］－4，5－ジアセチルオキシ－6－（アセチルオキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－3－イルアセテート

（14）（4S*，3R*）－4－（4－{[（4S，5S，2R，3R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メトキシ} フェニル）－1－（4－フルオロフェニル）－3－［3－（4－フルオロフェニル）プロピル］－アゼチジン－2－オン

（15）（4S*，3R*）－4－（4－{[（4S，5S，2R，3R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メトキシ} フェニル）－

1－（4－フルオロフェニル）－3－［2－（4－フルオロフェノキシ）エチル］アゼチジン－2－オン

（16）（4S*，3R*）－4－（4－{[（4S，5S，2R，3R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メトキシ｝フェニル－1－フェニルメチル－3－［3－（4－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－2－オン

（17）（2S，3S，4R，5R，6R）－6－［4－{（4S*，3R*）－1－（4－フルオロフェニル）－3－［3－（4－フルオロフェニル）プロピル］－2－オキソアゼチジン－4－イル｝フェニルメチル］－3，4，5－トリヒドロキシペルヒドロ－2H－ピラン－2－カルボン酸

（18）2－｛4－［（4S*，3R*）－4－{[（5S，2R，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル－3－［3－（4－フルオロフェニル）プロピル］－2－オキソアゼチジニル］フェノキシ｝－2－メチルプロピオン酸エチルエステル

（19）2－｛4－［（4S*，3R*）－4－{[（5S，2R，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル－3－［3－（4－フルオロフェニル）プロピル］－2－オキソアゼチジニル］フェノキシ｝－2－メチルプロピオン酸

（20）2－｛4－［（4S*，3R*）－4－{[（5S，2R，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル－

3－［3－（4－メチルフェニル）プロピル］－2－オキソアゼチジニル］フェノキシ｝－2－メチルプロピオン酸エチルエステル

（21）2－｛4－［(4S*, 3R*)－4－｛［(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル－3－［3－（4－メチルフェニル）プロピル］－2－オキソアゼチジニル］フェノキシ｝－2－メチルプロピオン酸

（22）(4S, 3R)－3－［(3S)－3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル－4－（4－｛［(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル）－1－（4－フルオロフェニル）アゼチジン－2－オン

（23）(4S, 3R)－3－［(3S)－3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル］－4－（4－｛［(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル）－1－フェニルアゼチジン－2－オン

（24）(4S, 3R)－3－［(3S)－3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル］－4－（4－｛［(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル）－1－（4－メチルフェニル）アゼチジン－2－オン

（25）(4S, 3R)－4－（4－｛［(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)－3, 4, 5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メチル｝フェニル）－1－（4

ーフルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（２６）（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル］アゼチジン－２－オン

（２７）（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－フェニル－３－［３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル］アゼチジン－２－オン

（２８）（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－メチルフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル］アゼチジン－２－オン

（２９）４－［（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソアゼチジニル］安息香酸

（３０）４－［（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－３

－［３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル］－２－オキソアゼチジニル］安息香酸

（３１）４－［（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－２－オキソアゼチジニル］安息香酸

（３２）３－［（２Ｅ）－３－（４－フルオロフェニル）－２－プロペニル］（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（３３）（４Ｓ，３Ｒ）－４－｛４－［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］フェニル｝－１－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］アゼチジン－２－オン

（３４）（４Ｓ，３Ｒ）－４－｛４－［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５，－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］フェニル｝－１－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル］アゼチジン－２－オン

（３５）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－｛４－［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシ

メチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］フェニル｝－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（３６）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－｛４－［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドコキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］フェニル｝－１－（４－メチルフェニル）アゼチジン－２－オン

（３７）（３Ｒ，４Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

（３８）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－４－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（３９）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニル－４－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（４０）（３Ｒ*，４Ｒ*）－４－（４－｛［（５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－３

－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（４１）３－（（３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－フェニルプロピル）（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛（（５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン

（４２）４－［３－（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソアゼチジニル］安息香酸エチルエステル

（４３）４－（４－｛（５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）（４Ｓ，３Ｒ）－１－（４－メチルフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェノキシ）エチル］－アゼチジン－２－オン

（４４）３－（３－フェニルプロピル）（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛（５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル－１－フェニルアゼチジン－２－オン

（４５）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］エテン｝フェニル－

1－（4－フルオロフェニル）アゼチジン－2－オン

（46）（4S，3R）－3－[（3S）－3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル]－4－（4－{[（2S，5S，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル]エチル}フェニル－1－（4－フルオロフェニル）アゼチジン－2－オン

（47）（4S，3R）－3－[（3S）－3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル]－4－（4－{[（2S，5S，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル]－1－プロペン－3－イル}フェニル－1－（4－フルオロフェニル）アゼチジン－2－オン

（48）（4S，3R）－3－[（3S）－3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル]－4－（4－{[（2S，5S，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル]プロピル}フェニル－1－（4－フルオロフェニル）アゼチジン－2－オン

（49）3－（（3S）－{4－[（2S，5S，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル]フェニル}－3－ヒドロキシプロピル）（4S，3R）－1，4－ビス（4－フルオロフェニル）アゼチジン－2－オン

（50）（4S，3R）－3－[（3S）－3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル]－4－（4－{[（2S，5S，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシ

メチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メトキシプロピル－３－イル｝フェニル－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（５１）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メトキシ－２－プロペン－３－イル｝フェニル－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（５２）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－１－ブテン－４－イル｝フェニル－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（５３）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］ブチル｝フェニル－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（５４）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－１－ペンテン－５－イル｝フェニル－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－

オン

（５５）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］ベンチル｝フェニル－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン

（５６）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］エチル－２－イル｝フェニル－１－（フェニル）アゼチジン－２－オン

（５７）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］エチル－２－イル｝フェニル－１－（４－メチルフェニル）アゼチジン－２－オン

（５８）（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（カルボキシ）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］エチル－２－イル｝フェニル－１－（フェニル）アゼチジン－２－オン

以下の表１～１２に本発明の化合物を構造式で例示する。なお、比旋光度の記載のある化合物については光学活性体として合成したか或いは光学分割して比旋光度を測定した。

表 1

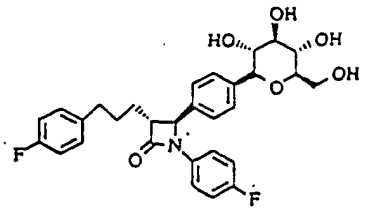
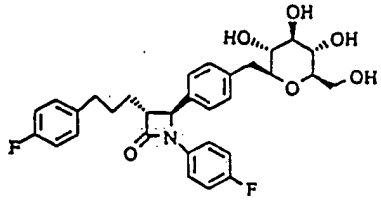
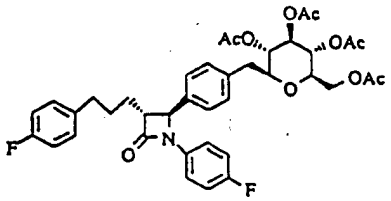
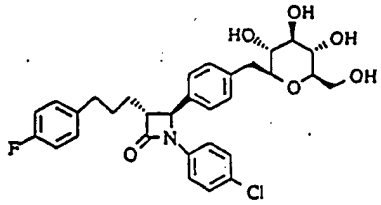
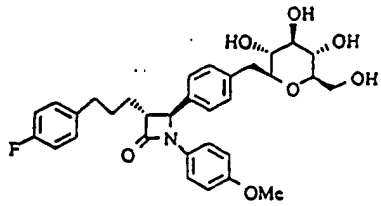
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
1		89-90	-40.4 (C=0.5, MeOH)
2		110-112	-33.2 (C=0.5, MeOH)
3		56-58	
4		76-78	
5		73-75	

表 2

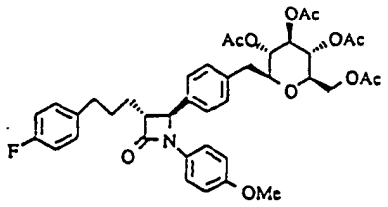
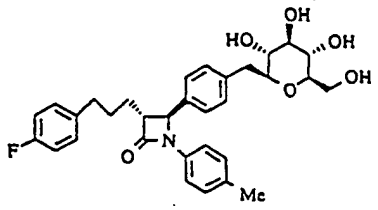
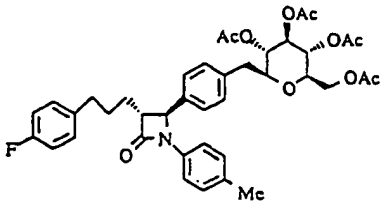
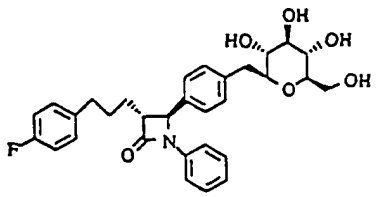
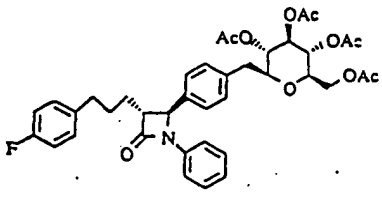
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
6		60-62	
7		80-82	-46.7 (C=0.3, MeOH)
8		56-58	
9		84-86	-40.4 (C=0.5, MeOH)
10		60-61	

表 3

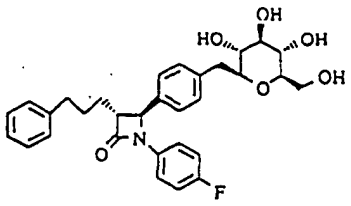
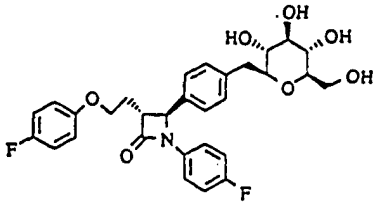
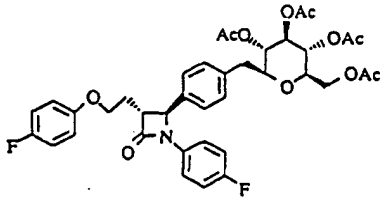
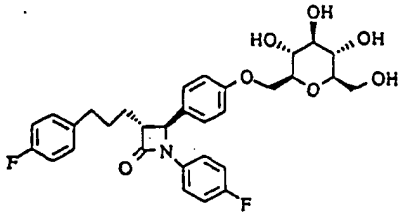
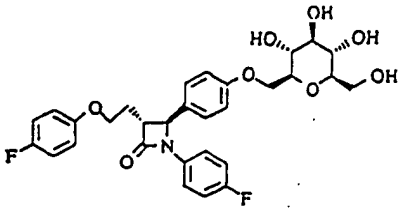
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$／(C, Solv.)
11		74-75	
12		65-67	-40.4 (C=0.5, $CHCl_3$)
13		64-66	
14		61-62	
15		64-65	

表４

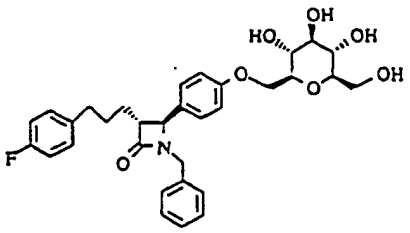
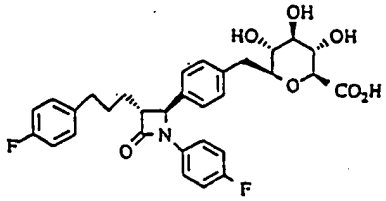
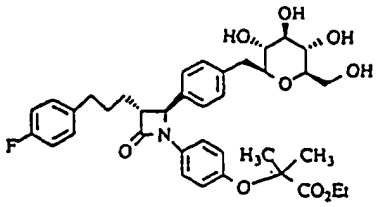
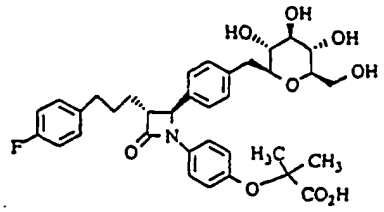
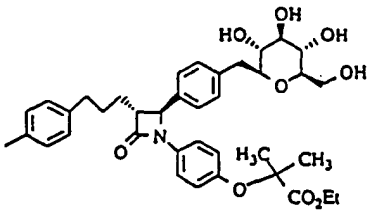
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$／(C, Solv.)
16		73-75	
17		105-106	
18		73-74	
19		170-172	
20		76-78	

表 5

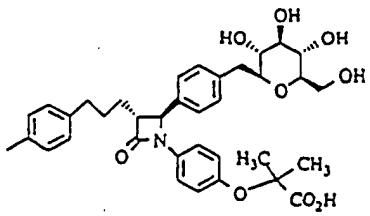
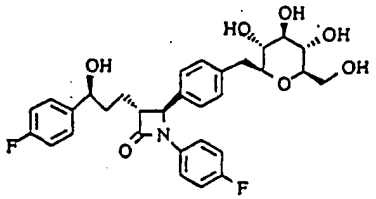
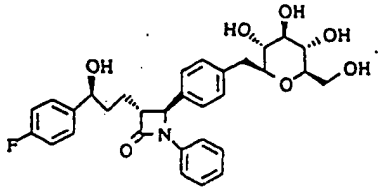
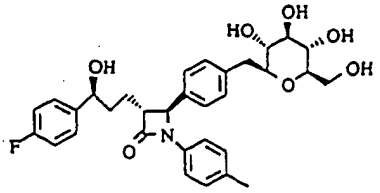
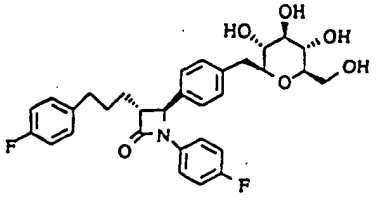
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
21		161-162	
22		115-117	-71.3 (C=0.3, MeOH)
23		104-106	-110 (C=0.5, MeOH)
24		102-104	-58.0 (C=0.3, MeOH)
25		67-69	-62.8 (C=0.5, MeOH)

表 6

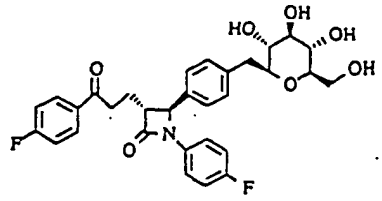
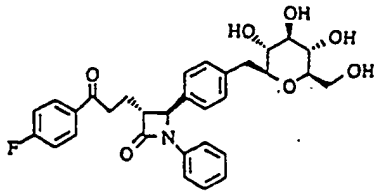
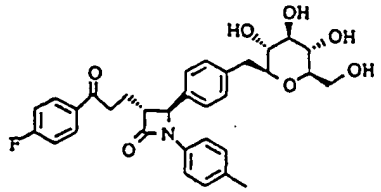
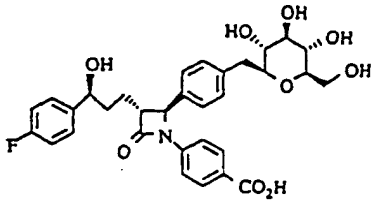
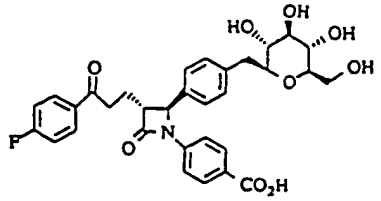
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
26		78-80	-67.2 (C=0.5, MeOH)
27		104-106	-26.0 (C=0.5, MeOH)
28		86-88	-35.7 (C=0.6, MeOH)
29		148-150	-122.0 (C=0.3, MeOH)
30		102-104	-52.0 (C=0.3, MeOH)

表 7

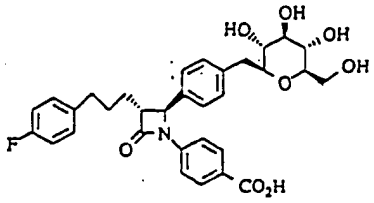
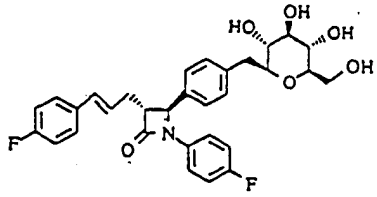
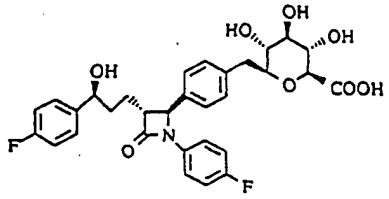
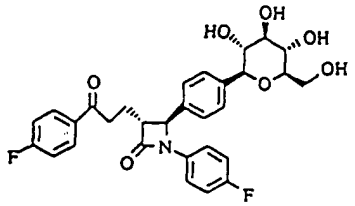
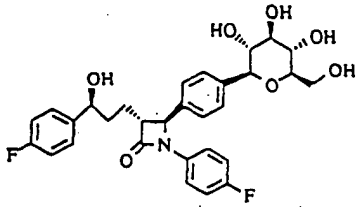
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
31		97-99	
32		liq	-39.3 (C=0.8, MeOH)
33		82-84	-47.6 (C=0.5, MeOH)
34		83-85	
35		81-83	

表8

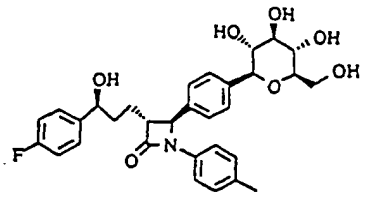
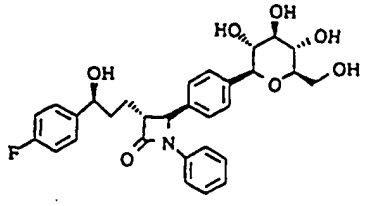
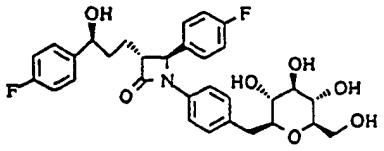
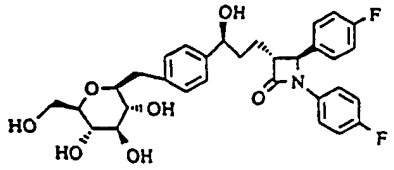
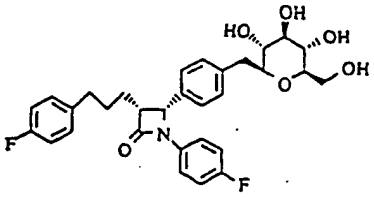
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
36		79-81	
37		80-82	
38		200-201	-69.3 (C=0.3, MeOH)
39		126-128	-42.66 (C=0.3, MeOH)
40		78-80	

表 9

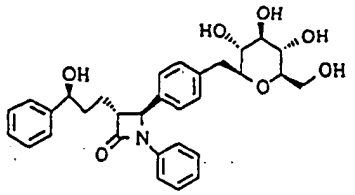
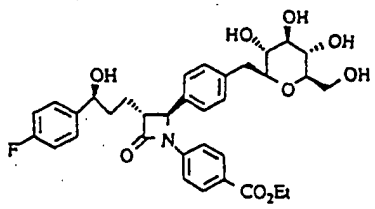
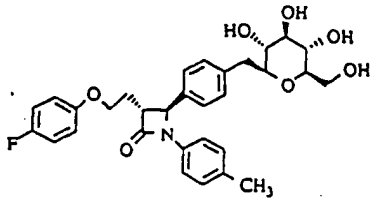
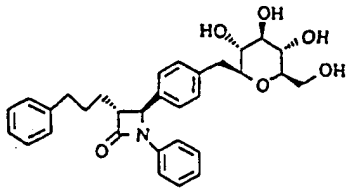
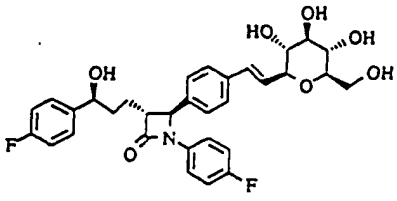
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
41		110-112	-67.2 (C=0.5, MeOH)
42		56-58	-92.0 (C=0.3, MeOH)
43		96-98	-40.4 (C=0.5, $CHCl_3$)
44		84-86	-41.3 (C=0.3, MeOH)
45		84-86	-64.0 (C=0.25, MeOH)

表１０

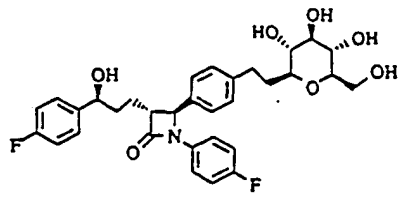
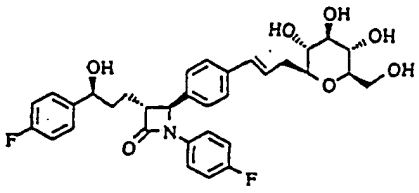
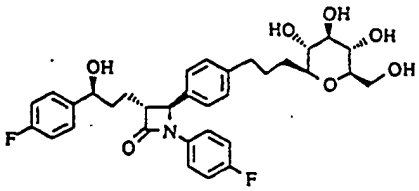
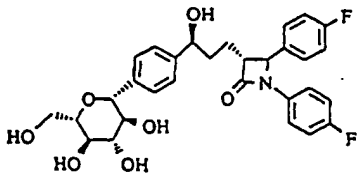
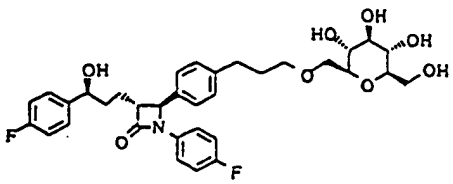
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$／(C, Solv.)
46		153-155	-54.66 (C=0.25, MeOH)
47		72-74	-33.6 (C=1.0, MeOH)
48		81-83	-21.8 (C=1.0, MeOH)
49		111-113	-20.0 (C=0.35, MeOH)
50		61-63	-48.6 (C=0.14, MeOH)

表１１

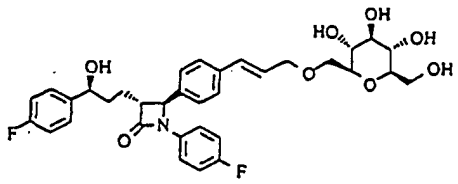
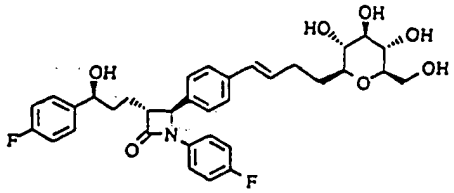
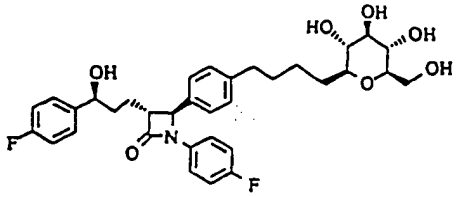
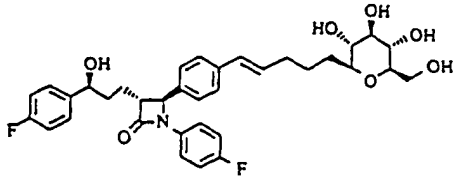
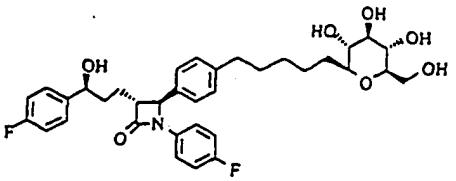
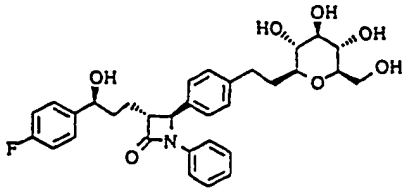
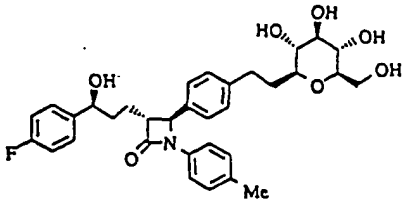
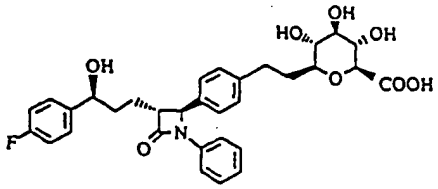
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$／(C, Solv.)
51		65-67	-42.8 (C=0.25, MeOH)
52		79-81	-33.2 (C=1.0, MeOH)
53		81-83	-29.4 (C=0.5, MeOH)
54		69-71	-38.6 (C=0.35, MeOH)
55		66-68	-42.9 (C=0.35, MeOH)

表１２

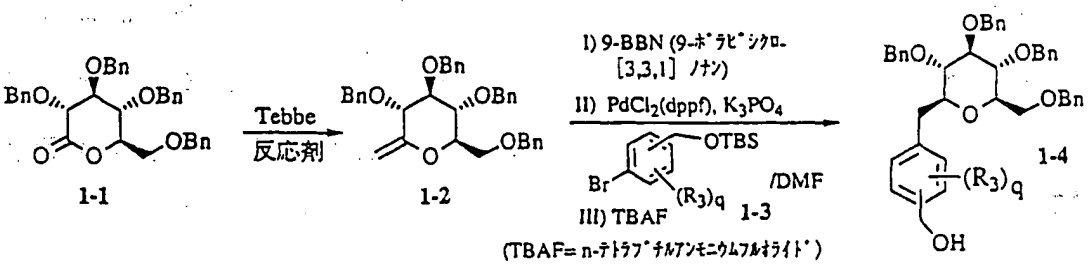
化合物番号	構造式	mp (℃)	$[\alpha]_D^{25}$ ／(C, Solv.)
56		82-84	-49.2 (C=1.0, MeOH)
57		116-118	-76.0 (C=0.3, MeOH)
58		110-112	-40.3 (C=0.7, MeOH)

以下に、本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物の製造例を挙げる。

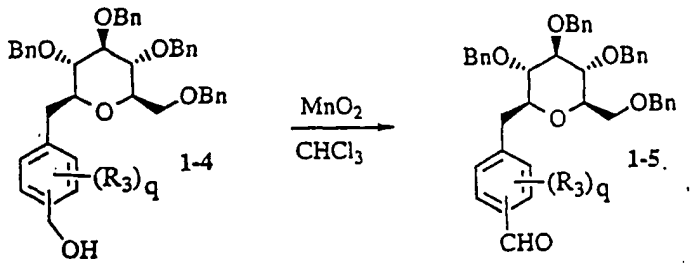
製造例１

（１）一般式（Ｉ）で、Ｒ４が－ＣＨ２－である化合物の製造例。

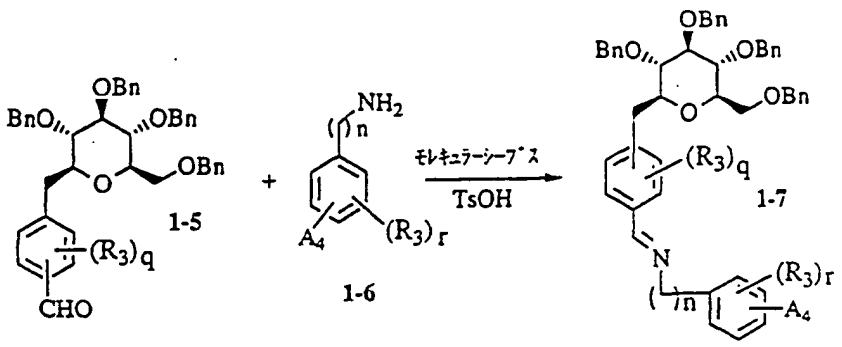
（ａ）テトラベンジルグルクロノラクトン（１－１）にTebbe反応剤（例えば、T.V.Rajanbabu et al.,J.Org.Chem.,1986,51,5458）を作用させて得られる化合物（１－２）を出発原料として、化合物（１－３）と鈴木カップリング反応（例えば、C.R.Johnson et al.,Synlett,1997,1406）を行い、続いて脱シリル化反応により、化合物（１－４）で示される化合物を得る。



（ｂ）化合物（１－４）のヒドロキシ基を酸化して、アルデヒド化合物（１－５）で示される化合物を得る。



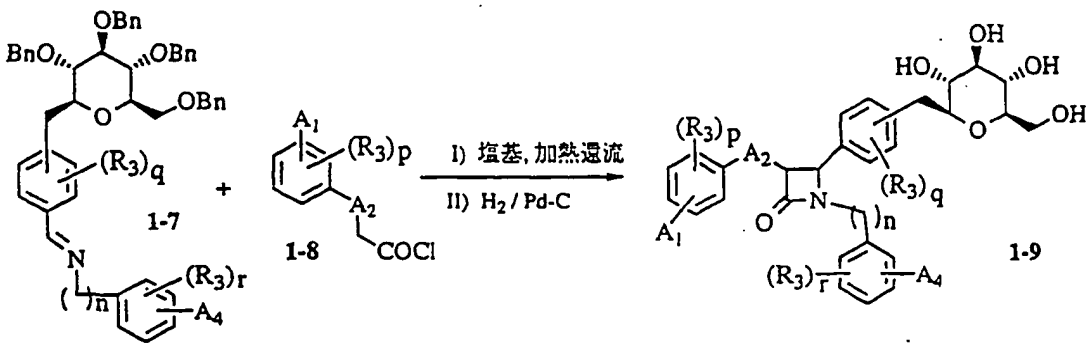
（ｃ）アルデヒド化合物（１－５）とアミン化合物（１－６）とをモレキュラーシーブス、トシル酸（ＴｓＯＨ）存在下縮合させてイミン化合物（１－７）で示される化合物を得る。



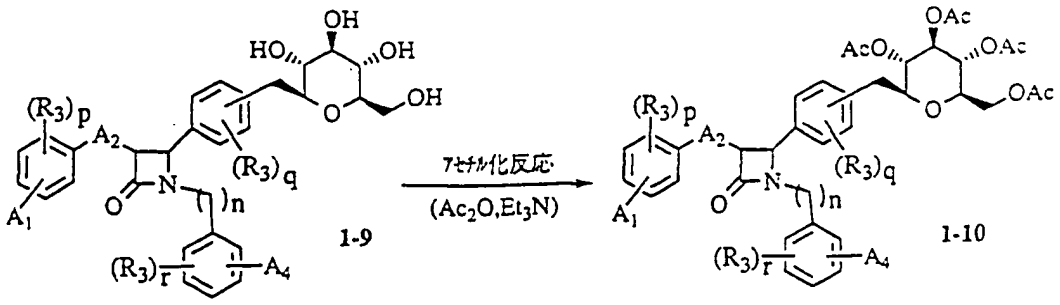
イミン化合物（１－７）に化合物（１－８）を加え、塩基存在下加熱還流してスタウディンガー反応させてβ－ラクタム体を得る。尚、この反応で塩基としてｎＢｕ３Ｎを用いると、トランス体のβ－ラクタム体を、ＬＤＡ（リチウムジイソプロピルアミド）を用いるとシス体のβ－ラクタム体を得る。

また、系中に不斉リガンド等を加えることで不斉β－ラクタムを得ることもできる（例えば、Hafez,A.M. et al.,Org.Lett.,2000,2(25),3963-3965)。

続いて接触還元により、脱ベンジル化反応し化合物（１－９）で示される化合物を得る。

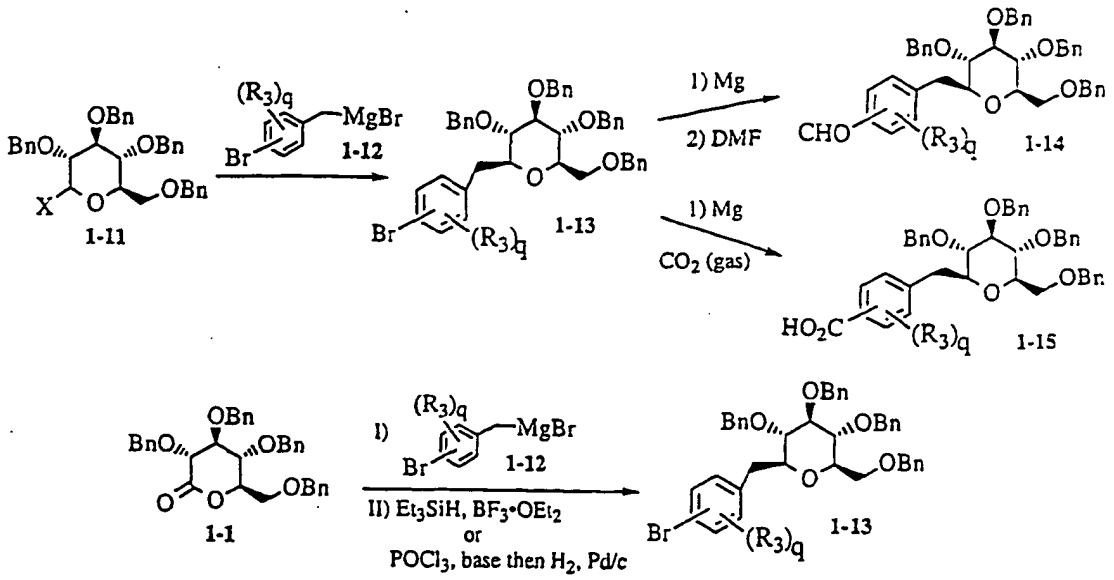


（ｄ）化合物（１－９）をアセチル化反応させて化合物（１－１０）を得る。



（２）一般式（Ｉ）で、Ｒ４が－ＣＨ２－である化合物の製造例。

化合物（１－１１）に対し、グリニャール試薬（１－１２）を反応させ、化合物（１－１３）を得た（例えばM.F.Wong et al.,J.Carbohydr.Chem.,1996,15(6),763,C.D.Hurd et al.,J.Am.Chem.Soc,1945,67,1972,H.Togo et al.,Synthesis,1998,409)。又は化合物（１－１）に対して、同様にグリニャール試薬（１－１２）を反応させた後、生じた水酸基をトリエチルシリルハイドライドで除去するか、トシル基やハロゲン等の脱離基として塩基で処理し、オレフィンとした後接触還元等で、化合物（１－１３）を得た。化合物（１－１３）にＭｇを作用させグルニャール試薬とした後、ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）を作用させると化合物（１－１４）が、又、Ｍｇを作用させた後ドライアイス（ＣＯ２）を作用させると化合物（１－１５）が得られる。

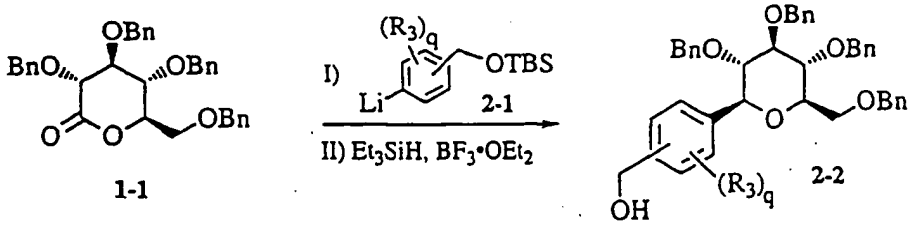


得られた化合物（１－１４）又は（１－１５）は、製造例１－（１）－（ｃ）及び（ｄ）に従い、一般式（Ｉ）の合成中間体である。

製造例２

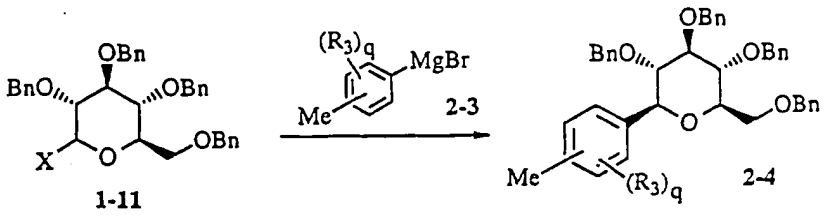
（１）一般式（Ｉ）で、Ｒ４が単結合である化合物の製造例。

テトラベンジルグルクロノラクトン（１－１）に化合物（２－１）を反応させた後、Ｅｔ３ＳｉＨ、ＢＦ３・Ｅｔ２Ｏを作用させ、化合物（２－２）で示される化合物を得る。（例えば、J.M.Lancelin et al., Tetrahedron Lett.,1983,24,4833)。化合物（２－２）は製造例１－（１）－（ｂ),（ｃ),（ｄ）に従い一般式（Ｉ）を得る合成中間体である。



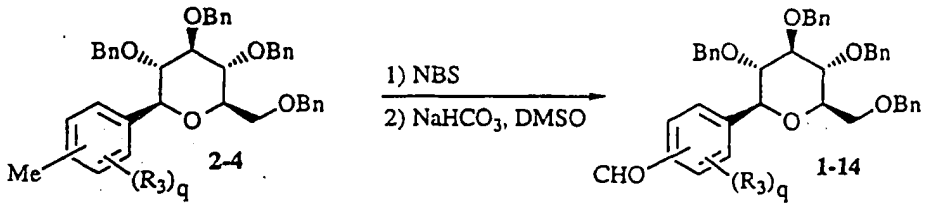
（２）一般式（Ｉ）で、Ｒ４が単結合である化合物の製造例。

化合物（１－１１）にグリニヤール試薬（２－３）を反応させ、既知化合物（２－４）とする（例えばF.Marquez et al.,An.Quim.,Ser. C.,1983,79(3),428)。

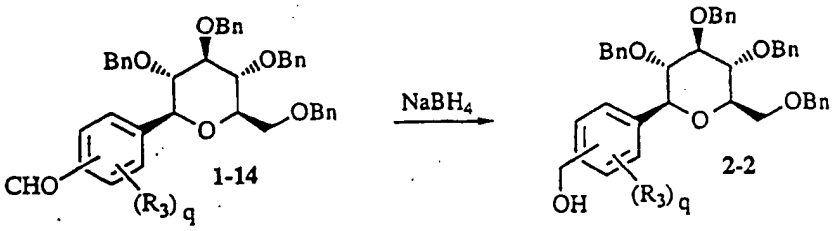


（但しＸは前出に同じ。）

化合物（２－４）のメチル基をアルデヒドに変換し化合物（１－１４）とする（例えばP.S.Portoghese et al.,J.Med.Chem.,2000,43,2489)。



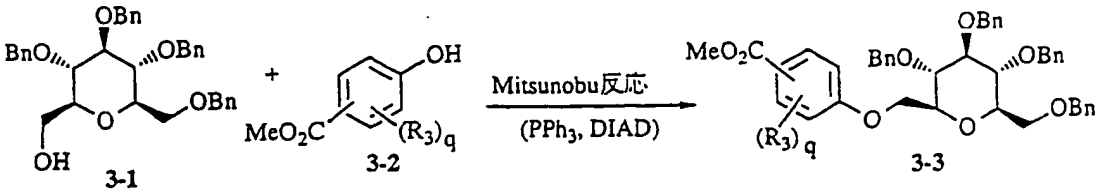
化合物（１－１４）をＮａＢＨ４にて還元すると化合物（２－２）を得る。



製造例３

（１）一般式(Ｉ)で、Ｒ４が－ＯＣＨ２－である化合物の製造例。

（ａ）公知の方法（例えばD.Zhai et al.,J.Am.Chem.Soc.,1988,110,2501.,P.Allevi et al.,J.Carbohydr.Chem.,1993,12(2),209）により得られる化合物（３－１）と化合物（３－２）とをMitsunobu反応させ、化合物（３－３）で示される化合物を得る。

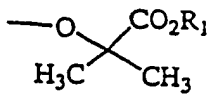


（ｂ）化合物（３－３）をＬｉＡｌＨ４によりメチルエステルをアルコールへと還元し、化合物（３－４）で示される化合物を得る。

化合物（３－４）は製造例１－（１）－（ｂ），（ｃ），（ｄ）に従い一般式（Ｉ）を得る合成中間体である。

製造例４

一般式（Ｉ）で、Ａ１，Ａ３及びＡ４のいずれかが次式（ｂ）：

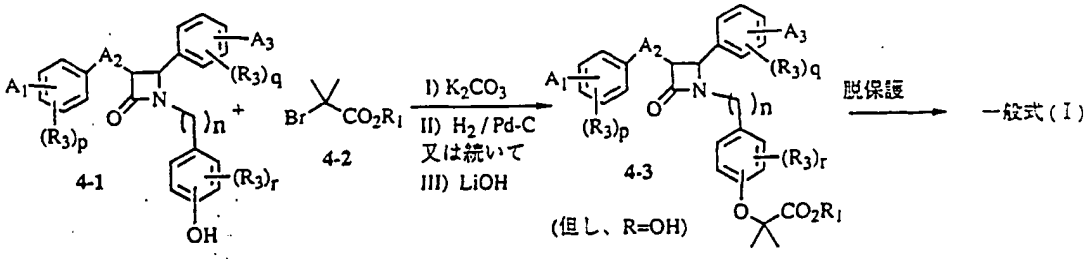


……（ｂ）

である化合物の製造例。

化合物（４－１）に対し、２－ブロモイソ酪酸アルキルエステル（

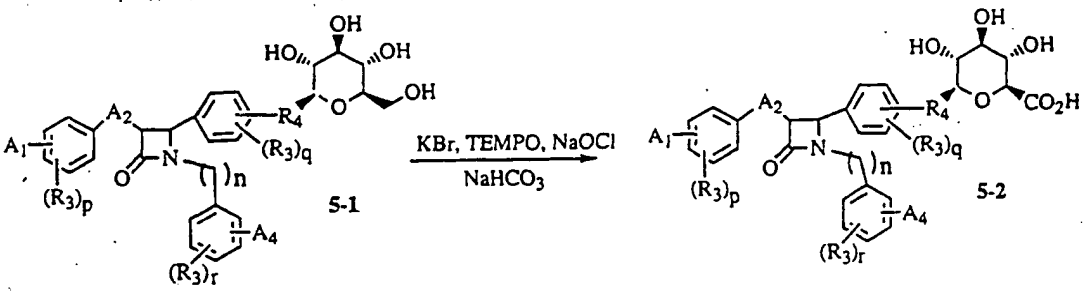
４－２）を炭酸カリウム存在下作用させ、続いて接触還元し、化合物を得るか、又は続いて水酸化リチウムにより、エステル部を加水分解して化合物（４－３）で示される化合物を得る。化合物（４－３）を脱保護して一般式（Ｉ）を得る。



製造例５

一般式（Ｉ）で、Ｒ２が－ＣＯ２Ｈである化合物の製造例。

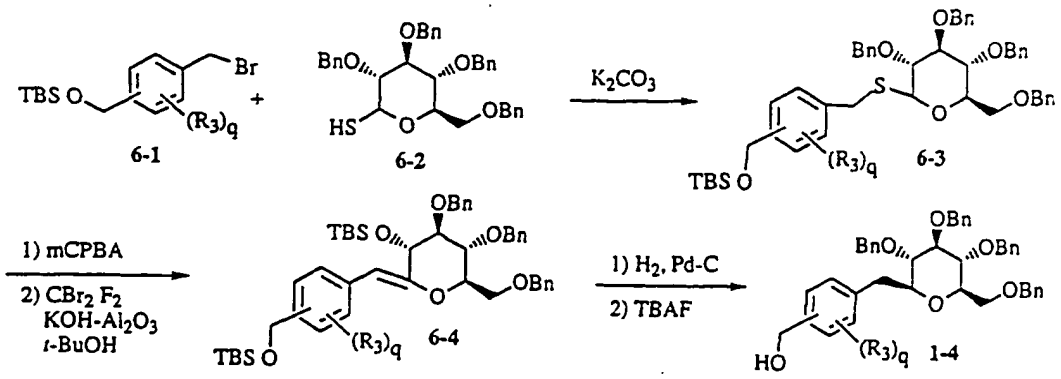
化合物（５－１）をＴＥＭＰＯ（２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ，フリーラジカル）にて酸化すると、化合物（５－２）を得る。



製造例６

化合物(６－１)と(６－２)をチオグリコシル化し化合物（６－３）とした。化合物（６－３）をスルホンへと酸化後、ランベルグーベックランド（Ramberg-Backlund）反応（例えば、P.S.Belica et al.,Tetrahedron Lett.,1998,39,8225，及び F.K./Griffin et al.,Tetrahedron Lett.,1998,39,8179）し、化合物（６－４）とした。化合物（

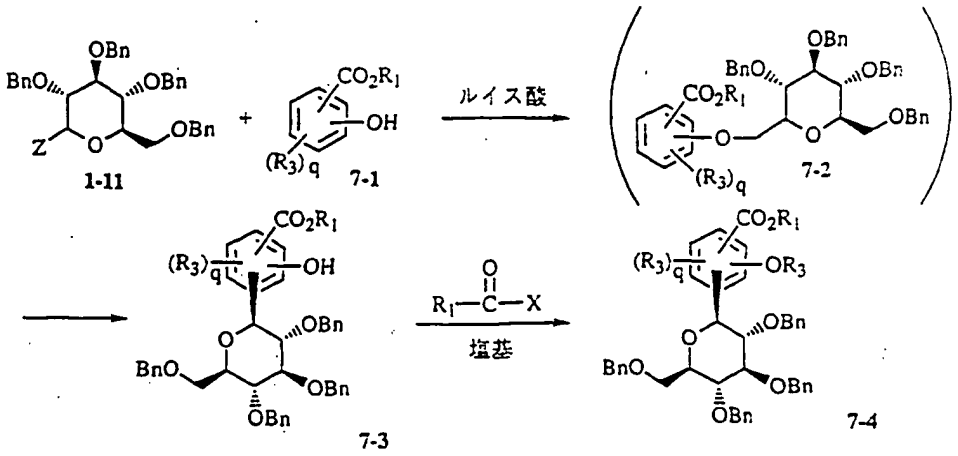
６－４）を接触還元後、ＴＢＡＦを作用させ、化合物（１－４）とした。化合物（１－４）は製造例１に従い一般式（Ｉ）を得る合成材料となる。



製造例７

（１）一般式（Ｉ）で、R_3が－ＯＨ，－ＯＣ（Ｏ）R_1である化合物の製造例。

化合物（１－１１）と化合物（７－１）とをルイス酸（例えば$BF_3 \cdot Et_2O$，$SnCl_4$，ＡｇＯＴｆ－Cp_2HfCl_2等）存在下、グルコシル化反応を行なうと、Ｏ－グルコシル化後、Ｃ－グルコシル化が進行し、化合物（７－３）を得る（例えば、R.R.Schmidt et al., Synthesis,1993,325)。化合物（７－３）は更にフェノール性水酸基部分をエステル化することで化合物（７－４）に変換出来る。化合物（７－３）と（７－４）は製造例１、３に従い一般式（Ｉ）の合成原料となる。

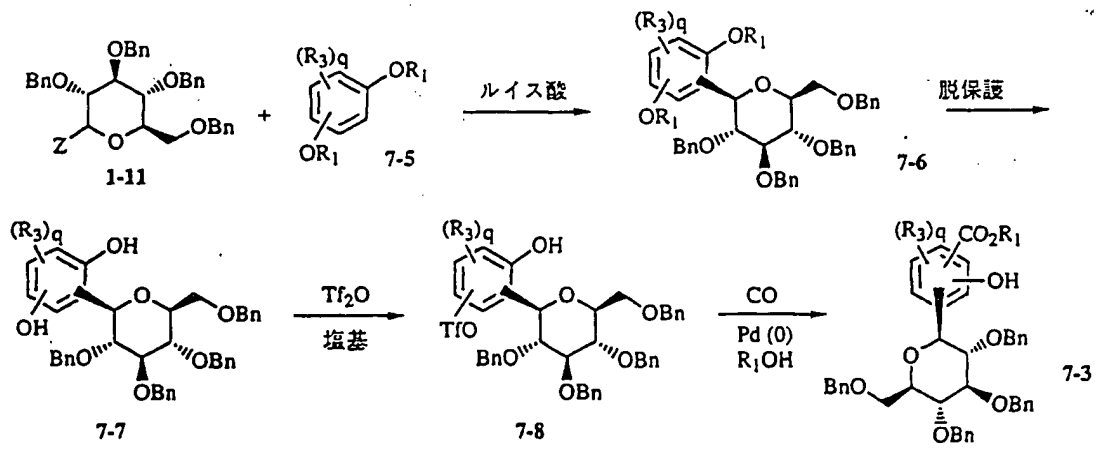


1-11　7-1　7-2　7-3　7-4

（但し、Ｘは前出に同じ。Ｚはハロゲン、－ＯＣ（Ｏ）ＣＦ３，－Ｏ－Ｃ（＝ＮＨ）ＣＣｌ３などの脱離基を表す。）

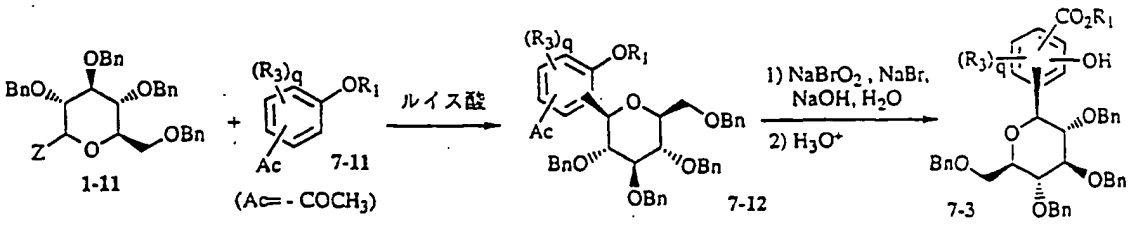
（２）一般式（Ｉ）で、Ｒ３が－ＯＨ，－ＯＣ（Ｏ）Ｒ１である化合物の製造例。

上記の製造例７－（１）と同様にして得られる化合物（７－６）を脱保護して化合物（７－７）とした。化合物（７－７）の一つの水酸基をＴｆ基とした後、一酸化炭素存在下、増炭反応させ（例えば、R. E.Dolle et al.,Chem.Commun.,1987,904)、化合物（７－３）を得る。化合物（７－３）は製造例７－（１)、製造例１及び３に従い、一般式（Ｉ）の合成原料となる。



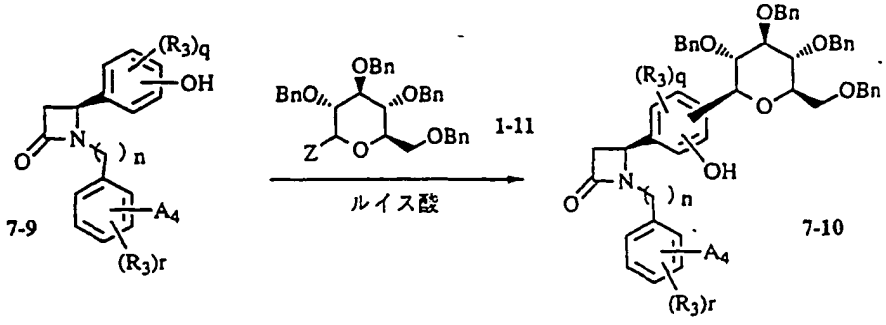
1-11　7-5　7-6　7-7　7-8　7-3

また化合物（７－１１）を用いて化合物（１－１１）と同様のカップリングを行った後、アセテル基（Ａｃ）をハロホルム反応（例えばS.Kajigaeshi et al.,Synthesis,1985,674）にて化合物（７－３）とする方法もある。



（３）一般式（Ｉ）で、Ｒ３が－ＯＨ，－ＯＣ（Ｏ）Ｒ１である化合物の製造例。

化合物（７－９）に対し製造例７（１）に示すようにアリルＣ－グルコシル化反応させ、化合物（７－１０）を得る。化合物（７－１０）は製造例８に従い、一般式（Ｉ）の合成原料となる。



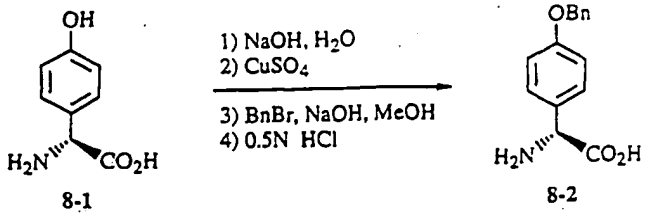
（但しＺは前出に同じ）

製造例８

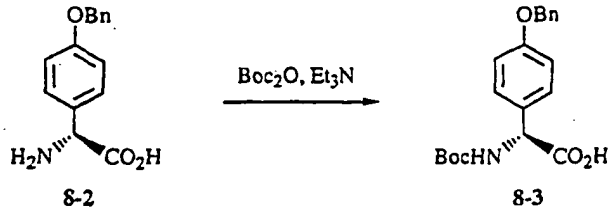
光学活性体としての製造方法（Ｉ）

（ａ）Ｄ－ｐ－ヒドロキシフェニルグリシン（８－１）の水酸基をE.Wunschらの方法（Chem.Ber.,1958,91,543）によりベンジル基で保

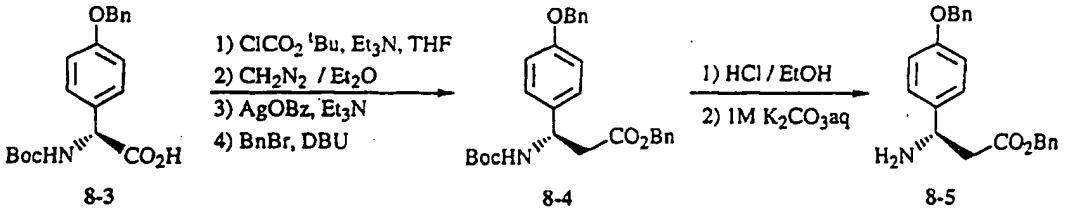
護して化合物（８－２）とした。



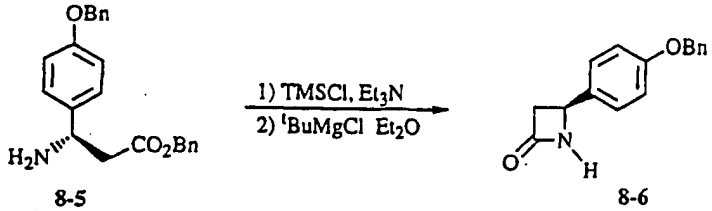
化合物（８－２）のアミノ基をＢｏｃ化し、化合物（８－３）とした。



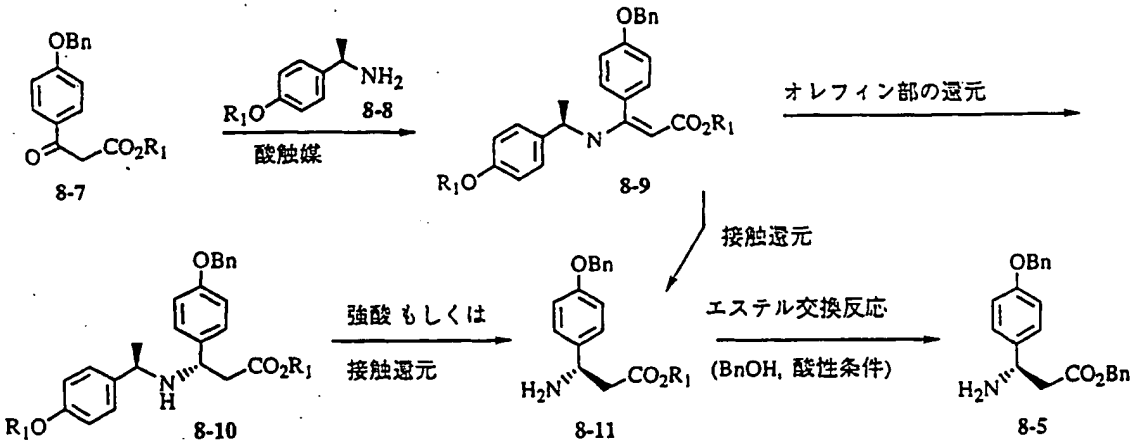
化合物（８－３）をW.W.Ogilvieらの方法（Bioorg.Med.Chem.,1999, 7,1521）により、カルボン酸部を増炭し化合物（８－４）とした後、脱Boc化し、化合物（８－５）とした。



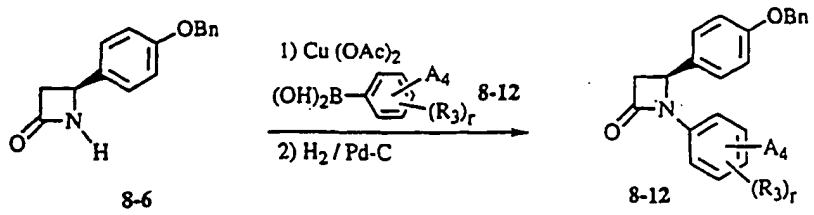
このようにして得られた化合物（８－５）をW.W.Ogilvieらの方法（Bioorg.Med.Chem.,1999,7,1521）により、β－ラクタムへと閉環させ、β－ラクタム（８－６）とした。



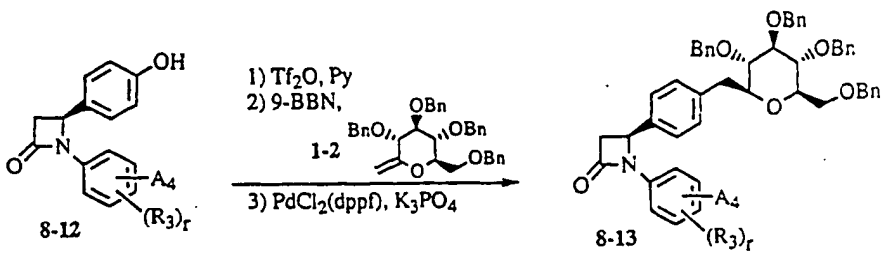
また、化合物（８－５）は以下のようにしても光学活性体として得ることが出来る。すなわち、化合物（８－７）に対し、光学活性体なアミノ誘導体（８－８）を酸触媒下、作用させ化合物（８－９）とする。化合物（８－９）を直接接触還元し、化合物（８－１１）とする。始めにオレフィン部を還元（例えばＮａＨＢ（ＯＡｃ），ＮａＢＨ４等）し、次に強酸（例えばＨＣＯ２Ｈ，Ｅｔ３ＳｉＨ等）を作用させ化合物（８－１１）としても良い（例えばC.Cimarell et al.,J.Org.Chem.,1996,61,5557)。化合物（８－１１）は酸性条件下、ＢｎＯＨを作用させ、エステル交換反応させて化合物（８－５）とする。化合物（８－５）は、先程と同様な手法で化合物（８－６）とすることが出来る。



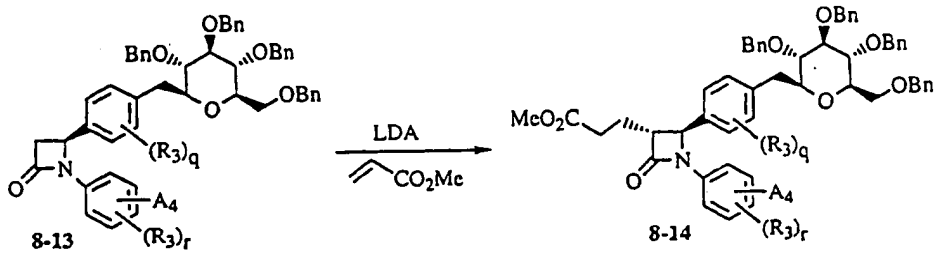
β－ラクタム化合物（８－６）をDominicM.T.Chanらの方法（Tetrahedron Lett.,1998,39,2933）によりＮ－アルキル化反応させた後、接触還元により脱ベンジル化し、化合物（８－１２）とした。



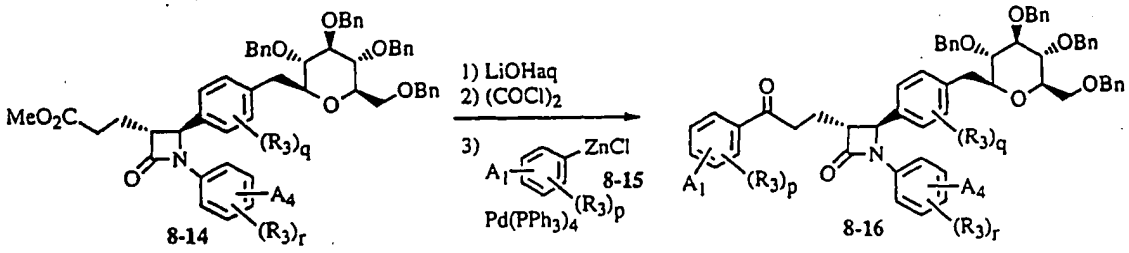
化合物（８－１２）をC.R.Johnsonらの方法（Synlett,1997,1406）に従ってグルコース誘導体（１－２）と鈴木反応させて化合物（８－１３）とした。



化合物（８－１３）にＬＤＡを作用させた後、メチルアクリレートを作用させＣ－アルキル化反応させ化合物（８－１４）とした。

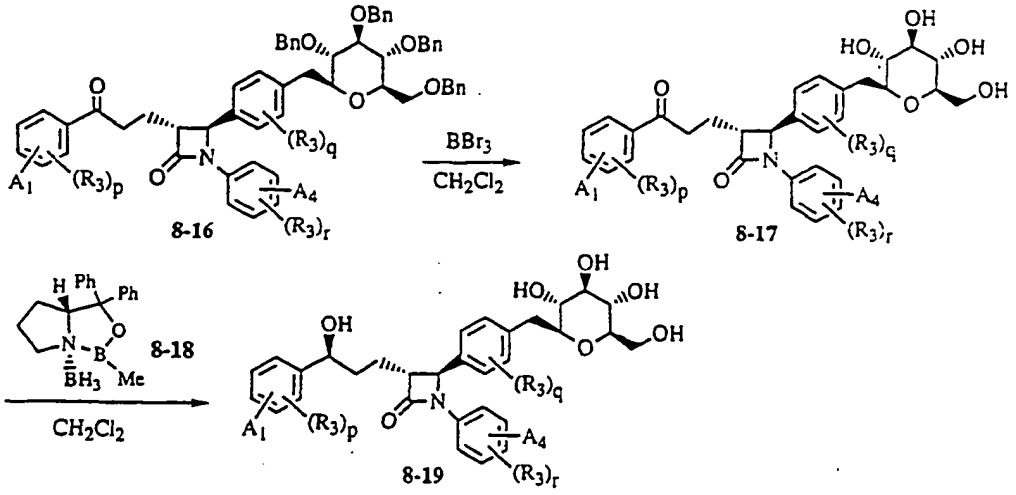


化合物（８－１４）のエステル部を酸クロライドとした後、E.Negishiらの方法（Tetrahedron Lett.,1983,24,5181）により化合物（８－１６）とした。

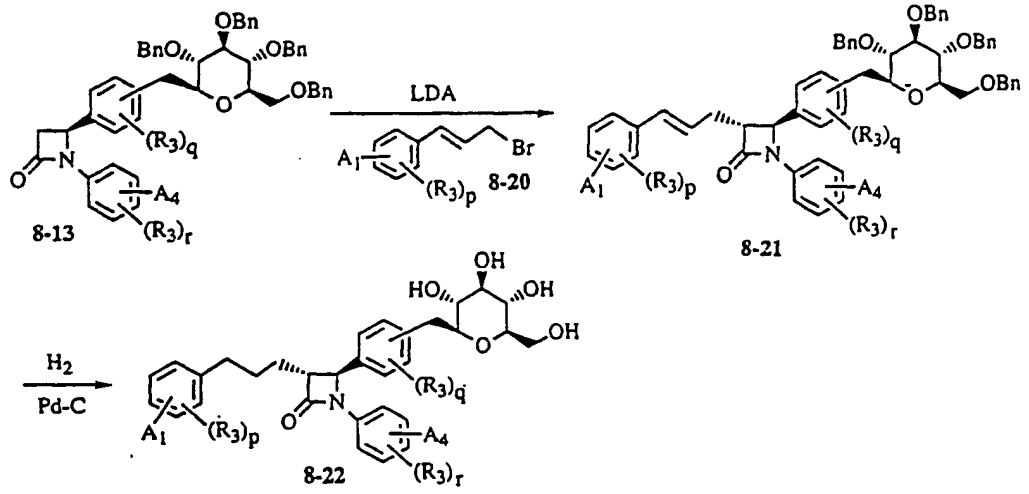


化合物（８－１６）を脱ベンジル化し化合物（８－１７）とした後、化合物（８－１７）のケトン部をE.J.Coreyらの方法（J.Am.Chem.So

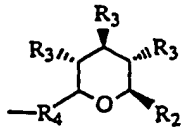
c.,1987,109,7925）により不斉還元し化合物（８－１９）とする。



（ｂ）化合物（８－１３）にＬＤＡを作用させた後、化合物（８－２０）を作用させ化合物（８－２１）とする。化合物（８－２１）を接触還元して化合物（８－２２）とした。

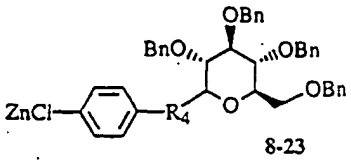


尚、一般式（Ｉ）でA_1が次式(ａ)：



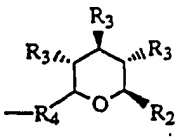
..... (ａ)

の化合物、例えば化合物３９は製造例８に従い化合物（８－１５）に対応する次式（８－２３）：



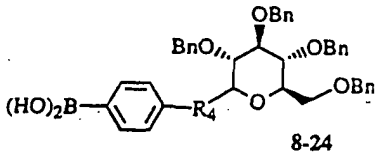
8-23

を用いて合成することができる。また、一般式（Ｉ）でＡ４が次式（ａ）：



……（ａ）

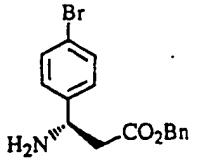
の化合物、例えば化合物３８は、製造例８に従い化合物（８－１２）に対応する次式（８－２４）：



8-24

を用いて合成することができる。

また、次式の化合物（８－２５）：



8-25

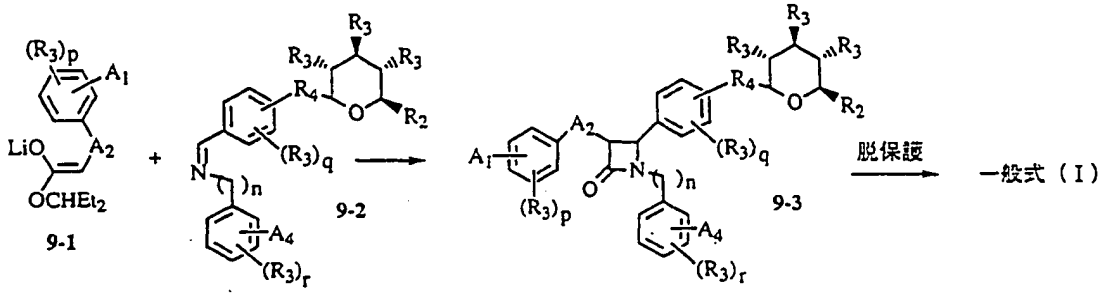
は酵素による光学分割を行うことで得ることができる（S.J.Faulconbridge et al.,Tetrahedron Lett.,2000,41,2679）。化合物（８－２

5）は鈴木カップリング反応により上述と同様な方法で一般式（I）の原料となる。

製造例9

光学活性体としての製造例（II）

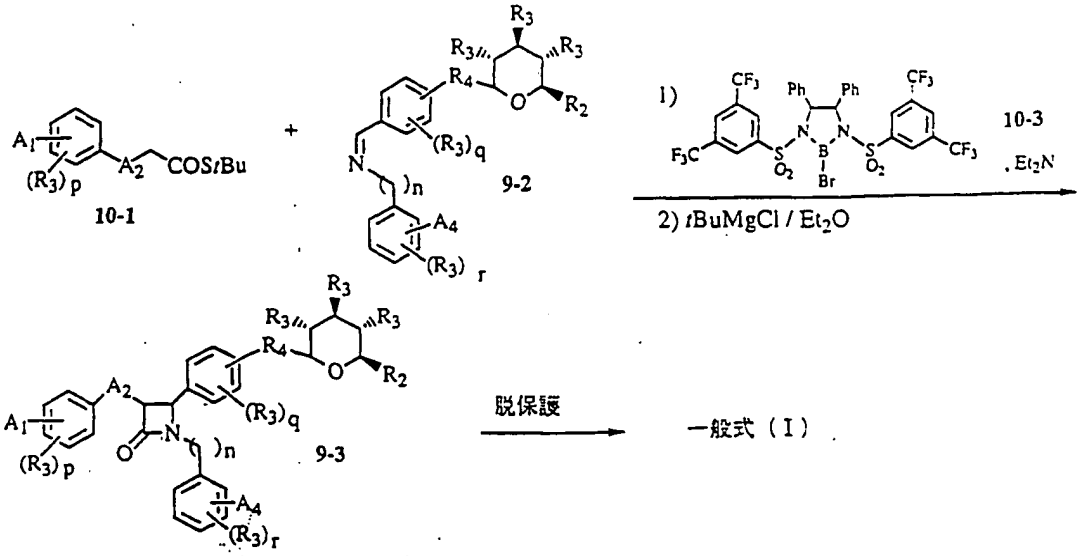
化合物（9－1）と化合物（9－2）とをK.Tomiokaらの方法（J.Chem.Soc.Chem.Commom.,1999,715）により縮合させ化合物（9－3）で示される化合物を得る。化合物（9－3）を脱保護して一般式（I）を得る。或いは化合物（9－1）の代わりにシリルエノールエーテルを経由し、ルイス酸を用いて化合物（9－2）に付加して化合物（9－3）を得ることもできる。



製造例10

光学活性体としての製造例（III）

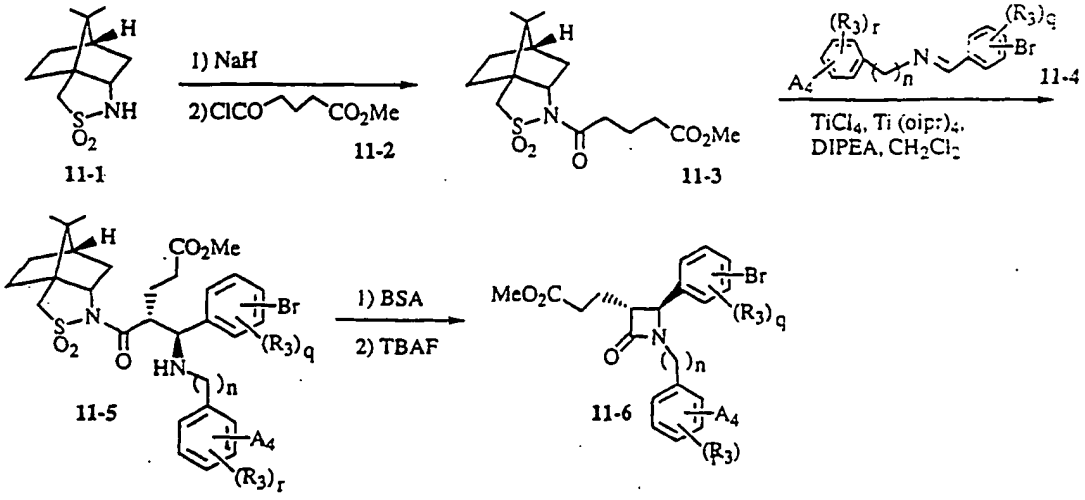
化合物（10－1）と（9－2）とをE.J.Coreyらの方法（Tetrahedron Lett.,1991,32,5287）により縮合させ、化合物（9－3）で示される化合物を得る。化合物（9－3）を脱保護して一般式（I）を得る。



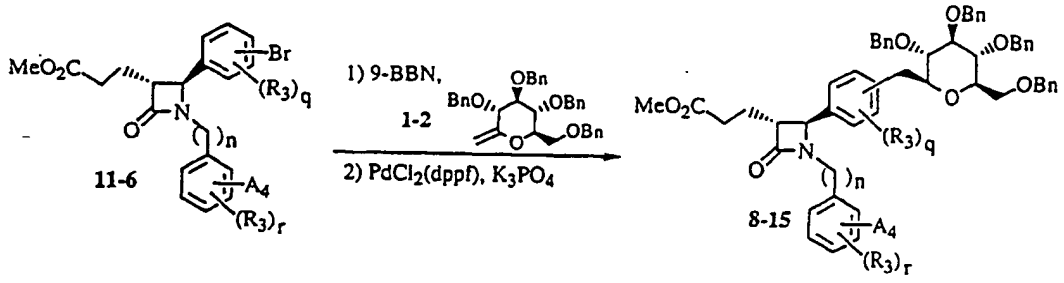
製造例１１

光学活性体としての製造例（ＩＶ）

（Ｒ）－（＋）－２，１０－カンファースルタム（１１－１）と酸クロライド化合物（１１－２）とをアミド結合させ、化合物（１１－３）とする。化合物（１１－３）をＴｉＣｌ$_4$、ＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$等のルイス酸を用いてイミン化合物（１１－４）に付加反応させ、化合物（１１－５）とする。化合物（１１－５）に、ＢＳＡを作用させ、続いてＴＢＡＦ（ｎ－テトラブチルアンモニウムフルオライド）を作用させることでβ－ラクタム化合物（１１－６）を得る。

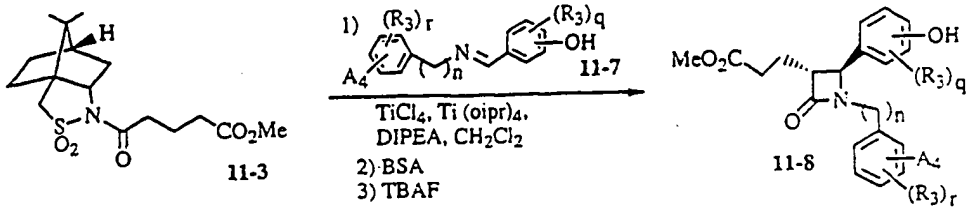


得られた化合物（１１－６）は製造例８と同様な方法で（８－１５）を得ることが出来る。

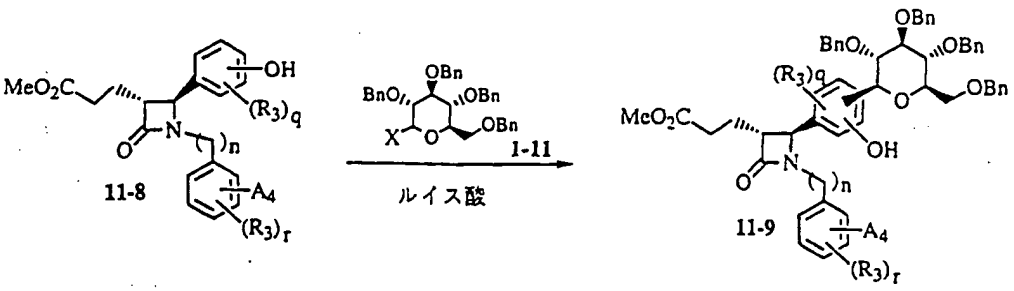


製造例８に従い、（１１－６）は一般式(Ｉ)の合成原料となる。

また、化合物（１１－４）の代わりに化合物（１１－７）を用いると、同様な方法で化合物（１１－６）に対応する化合物（１１－８）を得る。



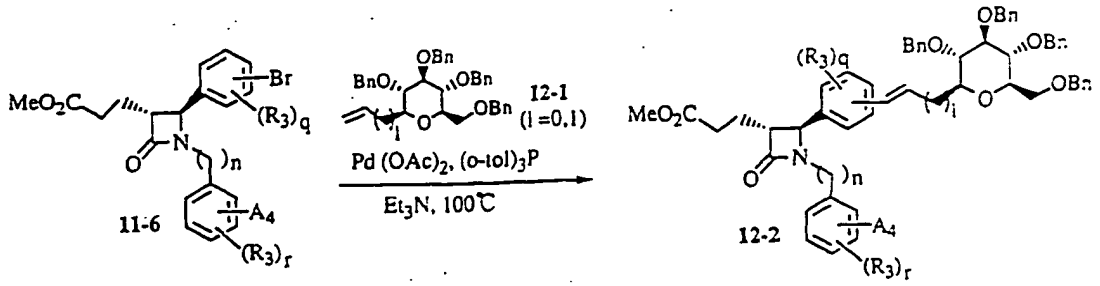
化合物（１１－８）に対し製造例７と同様な方法で化合物（１１－９）を得ることが出来る。



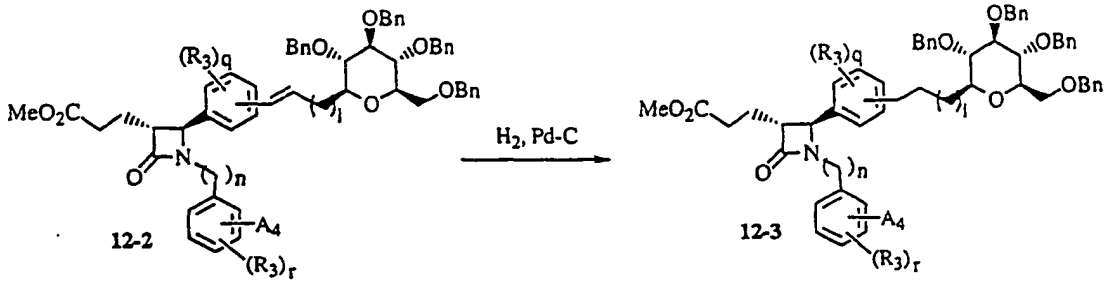
得られた化合物（１１－９）は製造例８に従い一般式（Ｉ）の合成原料となる。

製造例１２

化合物（１１－６）に文献記載の方法（Masataka Yokoyama et al., Synthesis, 1998,409）に従い得られた化合物（１２－１）を用いて、Heck反応を行い化合物（１２－２）を得た。（例えばR.F.Heck et al., J.Am.Chem.Soc.,1968,90, 5518）得られた化合物（１２－２）は製造例８に従い、一般式（Ｉ）の合成原料となる。

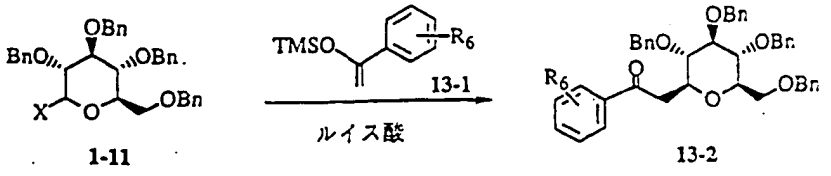


また、得られた化合物（１２－２）を接触還元して、化合物（１２－３）を得た。得られた化合物（１２－３）は製造例８に従い、一般式（Ｉ）の合成原料となる。



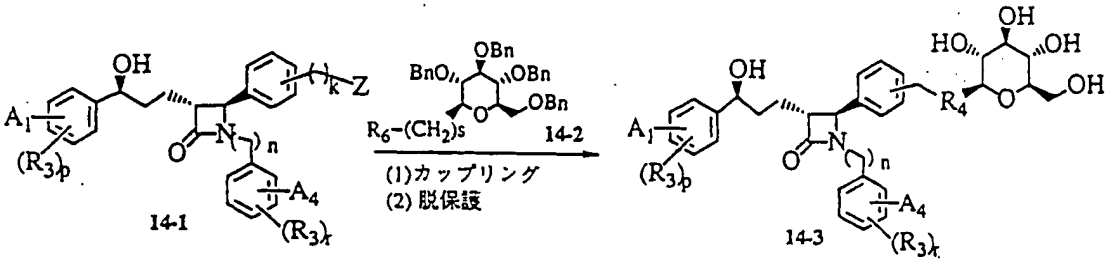
製造例１３

化合物（１－１１）にルイス酸（$BF_3 \cdot OEt_2$, $ZnCl_2$, AgOTf等）存在下、化合物（１３－１）（R_6は－Me，－Br，－CH_2OTBS）を用いて、Ｃ－グリコシル化（例えばK.C.Nicolaou et al.,J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1984,1153）を行い、化合物（１３－２）を得た。得られた化合物（１３－２）のR_6を、製造例１－（１）－（６）又は製造例１－（２）又は製造例２－（２）と同様にアルデヒドに変換した後、製造例１に従い、一般式（Ｉ）の合成原料となる。



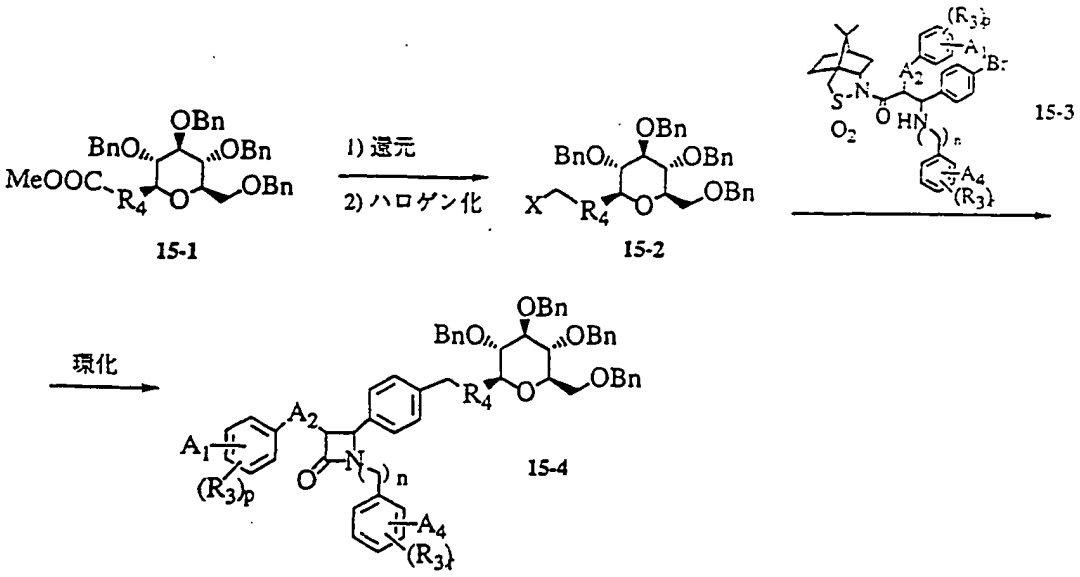
製造例１４

化合物（１４－１）と化合物（１４－２）を鈴木カップリング反応、グリニャール反応等のカップリング反応（Angew.Chem.Int.Ed.,2000, 4415）あるいは塩基存在下でのアルキル化の後、脱保護により化合物（１４－３）を得た。



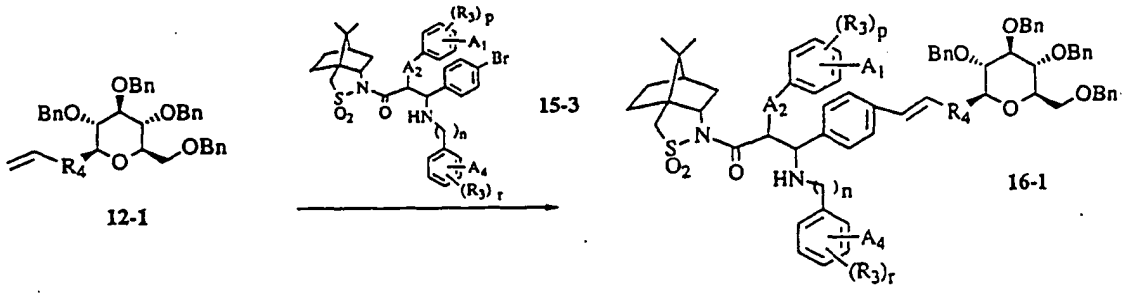
製造例１５

Dheilly.L(Carbohydr.Res.,1992,224,301)の方法に従って合成した化合物（１５－１）の還元、ハロゲン化により得られた化合物（１５－２）を有機金属試薬（グリニヤール試薬、有機亜鉛試薬など）に変換後、パラジウム、ニッケル錯体などの触媒存在下、化合物（１５－３）とカップリング、その後の環化反応により化合物（１５－４）を得る。



製造例１６

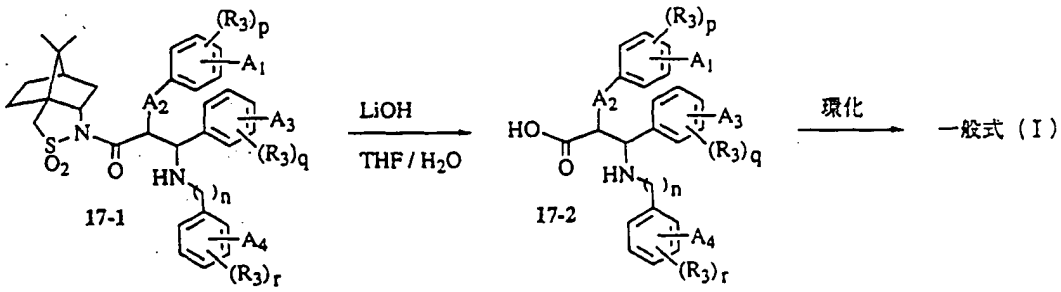
製造例１２と同様に化合物（１２－１）と化合物（１５－３）をHeck反応にてカップリングし、化合物（１６－１）を得ることができる。化合物（１６－１）は製造例１７に従い一般式（Ｉ）に変換できる。



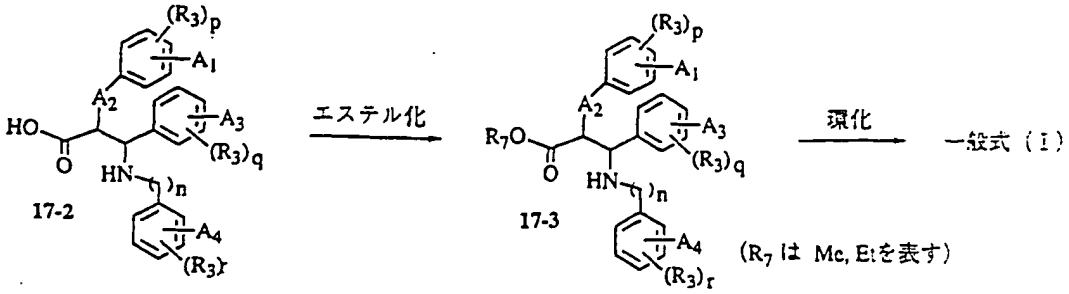
製造例１７

化合物（１７－１）のカンファースルタムを水酸化リチウム等を用いて除去し、化合物（１７－２）として（カンファースルタムは回収し、再使用する）、次いでオキシ塩化リン等を無溶媒又は塩化メチレン、ジクロロエタン等の溶媒中反応させるか、或いはＤＣＣ（１、３－ジシクロヘキシルカルボジイミド），ＤＥＰＣ（ジエチルホスホリ

ルシアニド）等の縮合剤を塩基存在下、塩化メチレン、ＤＭＦ等の溶媒中反応させて環化し、一般式（Ｉ）を得る。また、Bu_3P、Ph_3P等の存在下、ＤＥＡＤ（ジエチルアゾジカルボキシレート）、ＤＩＡＤ（ジイソプロピルアゾジカルボキシレート）等の光延試薬又は$(PyS)_2$を反応させるか、或いは２，６－ジクロロベンゾイルクロリド、２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド等をＮａＨ等の塩基存在下反応させた後、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基で処理して環化し、一般式（Ｉ）を得ることができる。

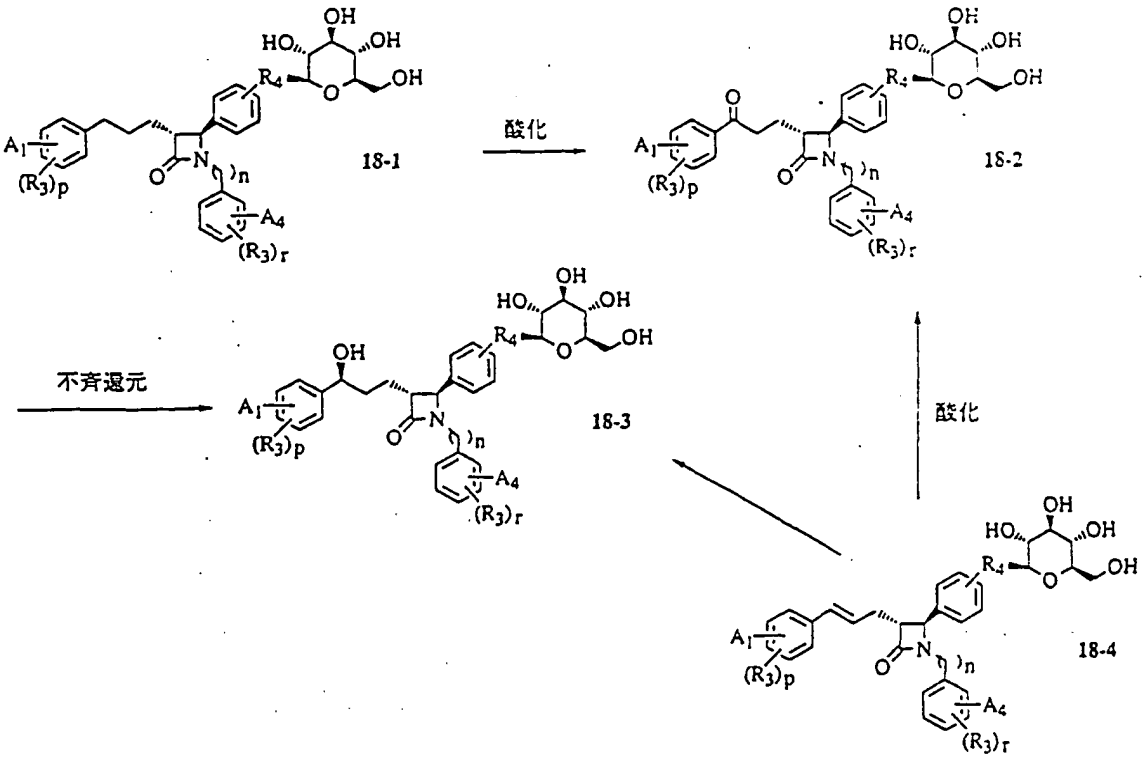


又は、化合物（１７－２）をエステル化し、化合物（１７－３）とした後、化合物（１７－３）とＬＤＡ，ＬｉＨＭＤＳ〔リチウム　ビス（トリメチルシリル）アミド〕，ＮａＨＭＤＳ〔ナトリウム　ビス（トリメチルシリル）アミド〕，ＮａＨ，ｔ－ＢｕＯＫ等の塩基をＴＨＦ等の溶媒中反応させるか、或いはＥｔＭｇＢｒ，ｔ－ＢｕＭｇＢｒ等のグリニャール試薬を作用させ、一般式（Ｉ）を得る。同様の反応を化合物（１７－１）に対して行っても一般式（Ｉ）を得ることができる。



製造例１８

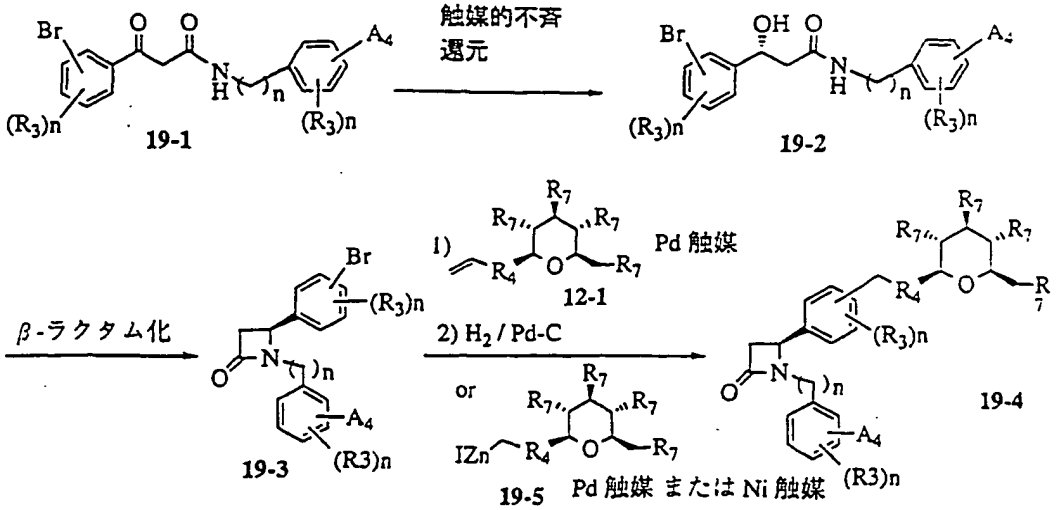
化合物（１８－１）を二酸化セレン等を用いて酸化反応を行うか或いは化合物（１８－４）にＰｄ（ＯＡｃ）$_2$－ベンゾキノン－過塩素酸などの酸化方法により化合物（１８－２）とした後、製造例８と同様にケトン部の不斉還元を行い化合物（１８－３）を得る。また、化合物（１８－４）にハイドロボレーションを行い、化合物（１８－３）を得ることもでき、不斉ボラン還元剤等により、立体選択的に反応を行うことができる。



製造例１９

化合物（１９－１）を不斉還元（例えば、遷移金属錯体を用いる方法：R.Noyori et al.,J.Am.Chem.Soc.,1987,109,5856)して化合物（１９－２）を得る。化合物（１９－２）の水酸基を脱離基に変換後、閉環反応するか又は水酸基を直接光延反応させて化合物（１９－３）とする。化合物（１９－３）に対し、化合物（１２－１）とHeck 反応後、生じた二重結合を接触還元することで化合物（１９－４）を得るか、又は化合物（１９－５）と根岸反応（例えば、T.Hayashi et al.,J.Am.Chem.Soc.1984,106,158-163;A.Saiga et al.,Tetrahedron Lett.2000,41,4629-4632;;C.Dai et al.J.Am.Chem.Soc.2001,123,2719-2724)し、化合物（１９－４）を得る。化合物（１９－４）は製造

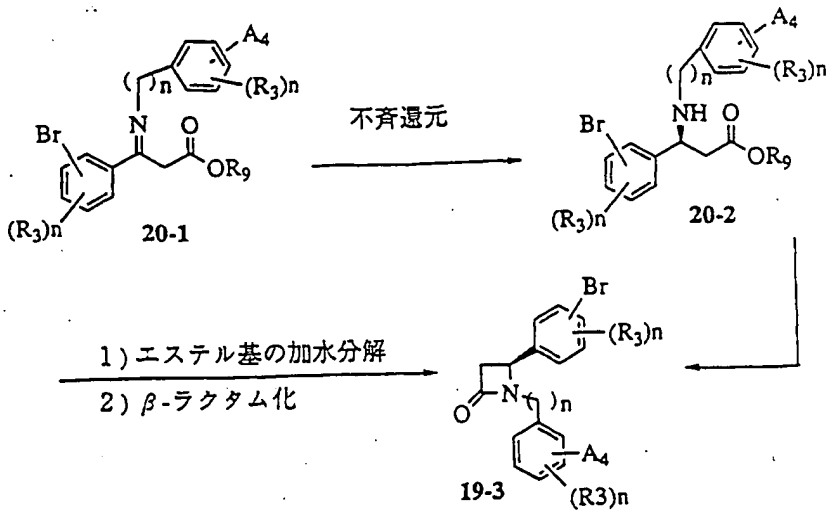
例８に従い、一般式（Ｉ）の原料となる。



（R_7 は -OAc 基または -OBn 基）

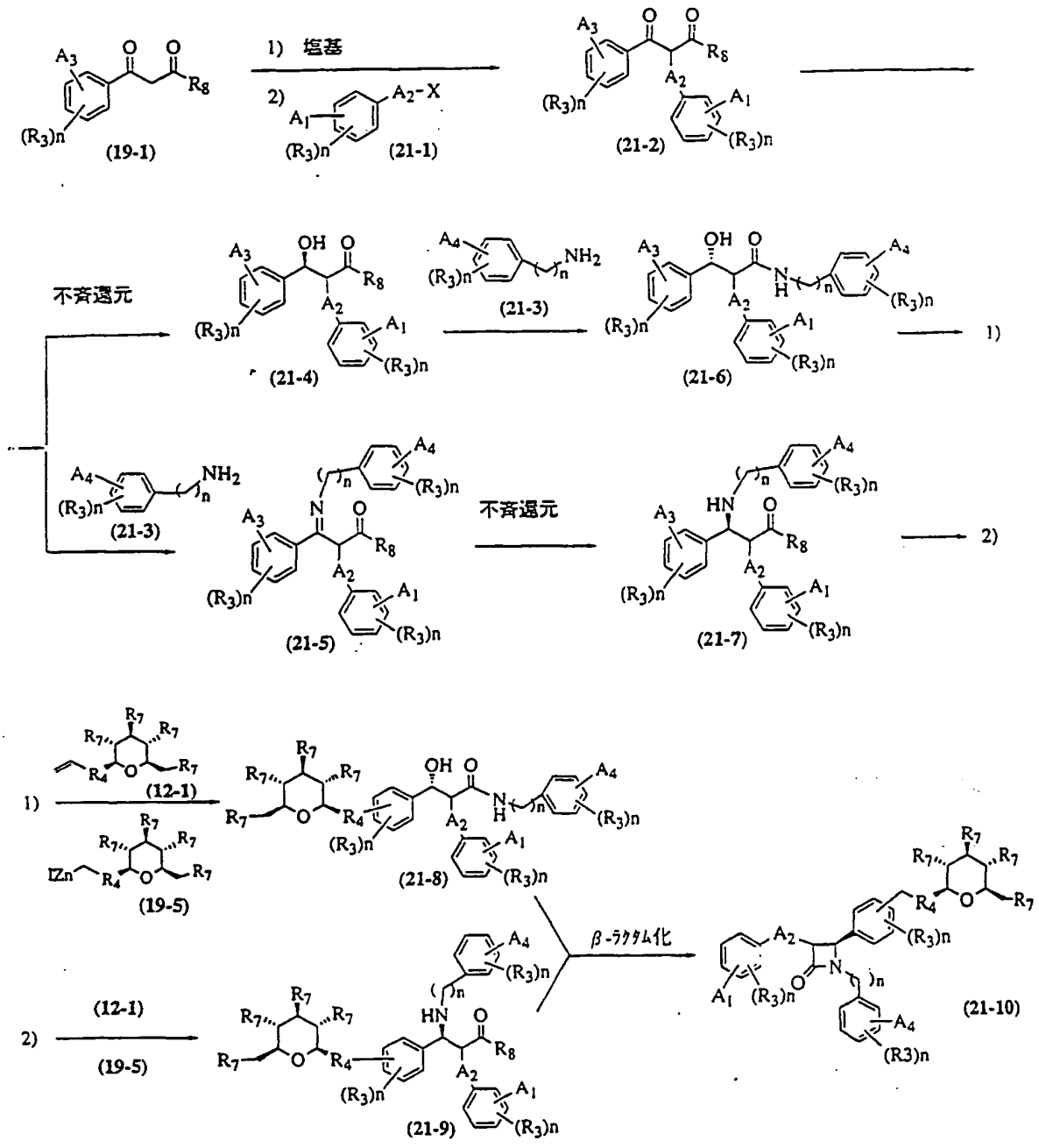
製造例２０

イミン（２０－１）を製造例１９に従い不斉還元して化合物（２０－２）とする。化合物（２０－２）のエステル部を加水分解して対応するカルボン酸とした後、縮合剤を用いてβ－ラクタム化（例えばＤＣＣ等）させて化合物（１９－３）を得る。また、化合物（１９－３）は化合物（２０－２）のβ－ラクタム化（例えばＥｔＭｇＢｒ等）でも得られる。化合物（１９－３）は製造例１９に従い、一般式（Ｉ）の原料となる。



製造例２１

化合物（１９－１）に対して塩基を作用させた後、化合物（２１－１）を加え化合物（２１－２）とする。化合物（２１－２）を不斉還元して化合物（２１－４）にするか、化合物（２１－２）に化合物（２１－３）を作用させて化合物（２１－５）とする。化合物（２１－４）に化合物（２１－３）を作用させて化合物（２１－６）を得る。続いて、化合物（２１－６）と糖部（１２－１又は１９－５）とをカップリングさせて化合物（２１－８）とした後、β－ラクタム（２１－１０）を得る。一方、化合物（２１－５）は不斉還元して化合物（２１－７）とした後、糖部とカップリングして化合物（２１－９）とする。化合物（２１－９）もβ－ラクタム化することで化合物（２１－１０）を得る。このように得られた化合物（２０－１０）は一般式（Ｉ）の原料となる。



なお、製造例１から製造例２１で示した化学式において、A_1、A_2、A_4、R_3、R_4、p、q、r、Zは前記と同じであり、R_6は－CH＝CH_2又は－CH_2OH、である。kは１以上の整数、lは０又は１以上の整数であり、k＋lは１０以下の整数である。

試験例

以下にハムスターにおける血清コレステロール低下作用についての薬理試験例を挙げる。

コレステロール食負荷ハムスターにおけるハムスターにおける脂質低下作用

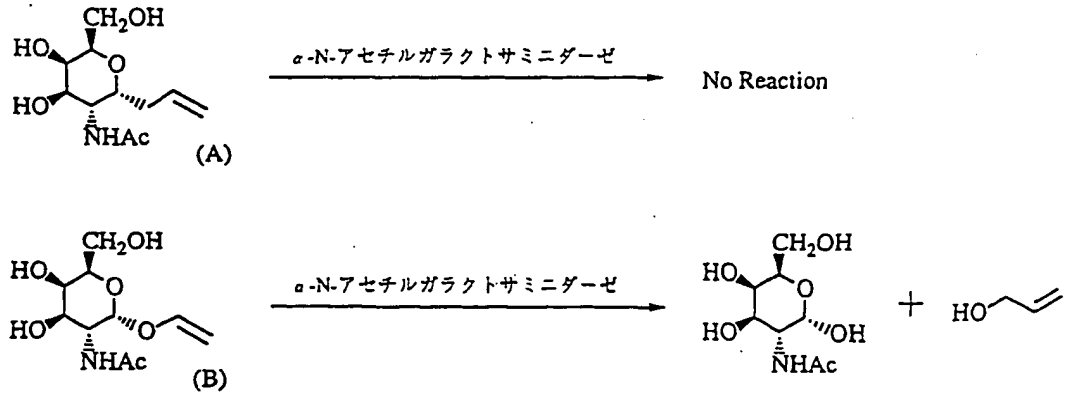
ハムスターを３匹ずつの群に分け、０．５％コレステロールを含む飼料（ＣＥ－２、日本クレア）を４日間与えた。コレステロール食負荷開始と共に動物に被験化合物を１日１回強制経口投与した。投与は体重１００ｇ当たり０．２ｍＬのトウモロコシ油のみ（対照群）又はトウモロコシ油中の被験化合物の溶液を投与した。最終投与から２０時間後にエーテル軽麻酔下に腹部大動脈より採血を行い、血清を分離した。血清総コレステロールはコレステロールＥ－テストワコー（和光純薬）を用いて測定した。被験化合物の効果は、高コレステロール食負荷による血中コレステロール濃度の上昇分に対する抑制率（％）で示した。尚、表１～表１２で施光度の記載されている化合物については、光学活性体として薬理活性を測定した。その結果を次表に示す。表１３中の数値は、対照群に対する変化率（％）を表すので、負の数値が正のコレステロール低下作用である。

表１３

化合物番号	被験体化合物（ｍｇ／ｋｇ）	投与日数（日）	血清コレステロール変化率(%)
2	3	7	－１２０
１３	２０	4	－２８
１５	２０	4	－２１
２３	3	7	－１７７
２４	3	7	－１５６
２８	3	7	－１３０
３３	3	4	－６７
３８	１０	4	－２
４５	3	4	－１３６
４６	3	4	－１４７
４９	１０	4	－５５
５６	０．３	4	－８４
５７	０．３	4	－８１

（生物学的安定性試験）

Ｃ－糖の安定性を確認するため、Ｃ－アリル体（Ａ）とＯ－アリル体（Ｂ）を用いたグリコシダーゼ、すなわちα－Ｎ－アセチル－Ｄ－ガラクトサミニダーゼに対する生物学的安定性を、Mark von ltzsteinらの方法（Org.Lett.,1999,1,443-446）に従い比較試験した。



酵素；α－Ｎ－アセテル－Ｄ－ガラクトサミニダーゼ　ヤリイカ製　０．３２unit（１．６９unit/ｍｌ　０．１％ＢＳＡを含む０．５Ｍクエン酸ナトリウム緩衝液）

溶媒；クエン酸緩衝液（ｐＤ＝３）　０．６ｍｌ

温度；３５℃

操作；ＮＭＲ用サンプルチューブに基質２ｍｇを量り取り、クエン酸ナトリウム緩衝液０．６ｍｌ、酵素０．３２unitを加え、３５℃にて放置し、一定時間ごとにＮＭＲを測定した。

この試験の結果の基質残存率（％）を次表１４に示す。

表１４

基質＼時間	2	4	6	8	10	12	18	24
B	89	79	68	57	50	45	40	22
A	100	100	100	100	100	100	100	100

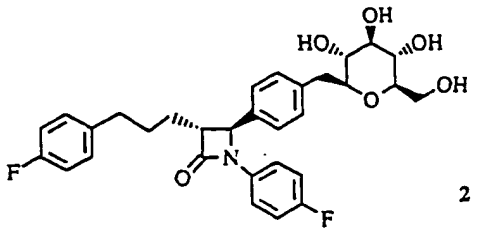
この表から明らかなように、比較として用いたＯ－アリル体（Ｂ）が、速やかに加水分解を受け２４時間後において７８％が分解したのに対し、代謝安定性を目指しエーテル結合を炭素－炭素結合に変えたＣ－アリル体（Ａ）は、予想通り酵素による影響を受けず、２４時間後においても全く分解物の生成は認められなかった。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

実施例１

4－（4－{[(5S，2R，3R，4R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメテル）－ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル]メチル}フェニル）（4S*，3S*）－1－（4－フルオロフェニル）－3－[3－（4－フルオロフェニル）プロピル]アゼチジン－2－オン（化合物（2））



2

参考例1－a：化合物（1－4）の合成

化合物（1－2）（5．37g）のTHF溶液（70mL）に、9－BBN（50mL、0．5M　THF溶液）を加え、5時間加熱還流した。

反応液を室温まで冷却し、K_3PO_4（10mL、3M　水溶液）を加え15分間撹拌した。そこへ4－（t－ブチルジメチルシリルオキシメチル）ブロモベンゼン（3．01g）、$PdCl_2$（dppf）（0．73g）のDMF溶液（100mL）を加え、18時間撹拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機溶媒を留去後、TBAF（15mL、1．0M　THF溶液）を加え、3時間撹拌した。有機層を酢酸エチルエステルにて抽出し、続いて飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機層を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、化合物（1－4）を3．58g、2行程（収率56％）にて得た。

Mass (ESI) m/z : 662 $(M+H_2O)^+$

IR (KBr) : 3430 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):2.71(dd、J=8.8、13.2Hz)、3.13(dd、J=2.4、14.2Hz)、3.32～3.36(m、2H)、3.45～3.50(m、1H)、3.60～3.74(m、4H)、4.48～4.68(m、6H)、4.80～4.95(m、4H)、7.18～7.37(m、24H)

参考例１－ｂ：化合物（１－５）の合成

化合物（１－４）（３．６ｇ）のクロロホルム溶液（２２．０ｍＬ）に、MnO_2（９．６５ｇ）を加え、２時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、セライトを用いてろ過した。減圧下濃縮し、化合物（１－５）を３．４６ｇ（収率９７％）を無色結晶として得た。

Mass (ESI) m/z : 660 $(M+H_2O)^+$

IR (KBr) : 1692 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):2.77(dd、J=8.8、14.2Hz)、3.16～3.20(m、1H)、3.32～3.36(m、2H)、3.49(dt、J=2.0、9.3Hz)、3.61～3.66(m、3H)、3.72(t、J=8.8Hz)、4.46～4.67(m、4H)、4.81～4.97(m、4H)、7.18～7.41(m、22H)、7.74(d、J=8.3Hz)、9.95(S、1H)

化合物（２）の合成

（Ｉ）化合物（１－５）（３．４６ｇ）のトルエン溶液（５４．０ｍＬ）に、モレキュラーシーブス（３．４６ｇ)、トシル酸（触媒量)、Ｐ－フルオロアニリン（０．６１ｍＬ）を加え、１．５時間加熱還流した。不溶物をろ過により除き、ろ液を濃縮し、次の反応に用いた。

（II)（Ｉ）で得られた化合物のトルエン溶液（５４．０ｍＬ）にnBu_3N（５．１ｍＬ）を加えた。５－（４－フルオロフェニル）ペンタン酸クロリド（１．１６ｇ）を加え、１５時間加熱還流した後、１Ｎ　ＨＣｌ溶液（１５ｍＬ）を加え、１５分間撹拌した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥して、有機層を減圧下濃縮した。残査を次の反応に用いた。

（III）（II）で得られた化合物にＭｅＯＨ：ＴＨＦ＝５ｍＬ：１ｍＬの混合溶液に１０％Ｐｄ－Ｃ（２００ｍｇ）を加え、水素気流下室温にて５時間撹拌した。セライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）にて精製し、化合物（２）を６４ｍｇ（収率２６％）を得た。

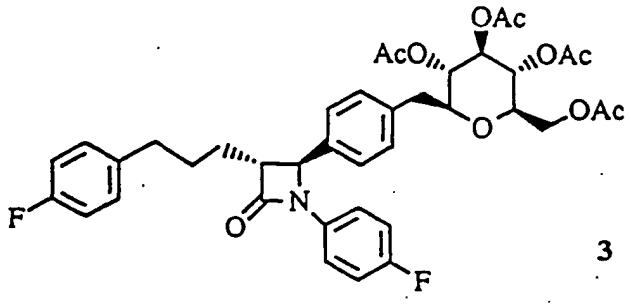
Mass (ESI) m/z : 554 $(M+H)^+$

IR (KBr) : 3376、1737、1503、1218 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD):1.82～1.98(m、4H)、2.65～2.78(m、3H)、3.09～3.39(m、7H)、3.64(dd、J=5.4、12.2Hz)、3.77～3.81(m、1H)、4.94～4.98(m、1H)、6.98～7.05(m、4H)、7.18～7.22(m、2H)、7.30～7.33(m、4H)、7.38(d、J=7.8Hz、2H)

実施例２

４－（４－｛〔（５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－６－（アセトキシメチル）－ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル〕メチル｝フェニル）（４Ｓ*，３Ｓ*）－１－（４－フルオロフェニル）－３－〔３－（４－フルオロフェニル）プロピル〕アゼチジン－２－オン（化合物（３））



3

化合物２（６００ｍｇ）の塩化メテレン（１１．０ｍＬ）溶液にＥｔ$_3$Ｎ（０．７７ｍＬ）、無水酢酸（０．４９ｍＬ）、ＤＭＡＰ（触媒量）を加え、室温にて１６時間撹拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ヘキサン＝１：２）にて精製し、化合物（３）を６００ｍｇ（収率７７％）にて得た。

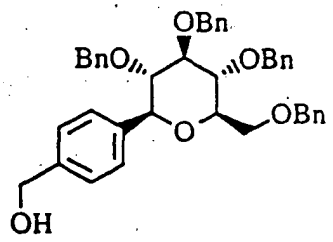
Mass (ESI) m/z : 722 $(M+H)^+$

IR (KBr) : 1749、1506、1380、1221、1029 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.82～1.84(m、4H)、1.93(S、3H)、1.97(S、1.5H)、1.98(S、1.5H)、1.99(S、1.5H)、2.00(S、1.5H)、2.02(S、3H)、2.61～2.64(m、2H)、2.79～2.82(m、2H)、3.07～3.08(m、1H)、3.56～3.69(m、2H)、4.02～4.23(m、2H)、4.58(d、J=2.4Hz)、4.89～4.95(m、1H)、5.03(t、J=9.3Hz)、5.17(t、J=9.3Hz)、6.90～7.007(m、4H)、7.08～7.12(m、2H)、7.18～7.24(m、6H)

参考例２：化合物（２－２）の合成

４－（２，３，４，６－テトラ－ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）ベンジルアルコール（化合物（２－２））



2-2

ｐ－（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシロキシルメチル）－ブロモベンゼン（６．６６ｇ）に－７８℃でｎＢｕＬｉ（１０ｍＬ、１．５７Ｍ　ヘキサン溶液）を作用して生じる化合物（ＸＩ）を－７８℃でテ

トラベンジルグルクロノラクトン（Ｉ）（７．３１ｇ）に滴下した。２時間撹拌後、有機層を酢酸エチルエステルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し芒硝で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物を次の反応に用いた。

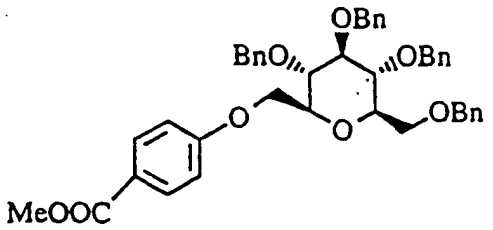
得られた化合物を塩化メチレン（２６ｍＬ）に溶解し、－５０℃でEt_3SiH（０．８２ｍＬ），$BF_3 \cdot Et_2O$（０．３３ｍＬ）を加え、１．５時間撹拌した。飽和重曹水を加え、１時間撹拌後、有機層をジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：３）で精製し、化合物(２－２)１．４８ｍｇ（収率１５％)を得た。

IR (KBr) : 3388、1452、1362、1210、1068、1026 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):3.49～3.81(m、4H)、4.04～4.96(m、13H)、6.92～6.95(m、2H)、7.09～7.76(m、2H)

参考例３－ａ：化合物（３－ａ）の合成

４－（２，３，４，６－テトラ－ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）メトキシ安息香酸メチルエステル（化合物（３－ａ））



3-a

化合物（３－１）（５５５ｍｇ)、メチル－ｐ－ヒドロキシベンゾエート（１５３ｍｇ)、PPh_3（３９４ｍｇ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）溶液にＤＩＡＤ（０．３ｍＬ）を加え、２２時間撹拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエス

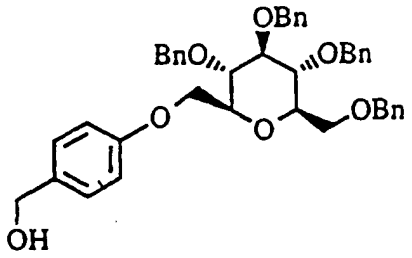
テル：ヘキサン＝１：３）にて精製し、化合物（３－ａ）を１８０ｍｇ（収率２６％）で得た。

IR (neat) : 1713、1605、1434、1359、1248、1164 cm-1

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):3.49～3.77(m、7H)、3.89(s、3H)、4.07～4.11(m、1H)、4.19～4.22(m、1H)、4.51～4.60(m、4H)、4.82～4.89(m、2H)、4.94(s、2H)、6.87(d、J=8.8Hz、2H)、7.15～7.36(m、20H)、7.96(d、J=8.8Hz、2H)

参考例３－ｂ：化合物（３－ｂ）の合成

４－（２，３，４，６－テトラ－ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）メトキシベンジルアルコール（化合物（３－ｂ））



3-b

ＬｉＡｌＨ$_4$（１０ｍｇ）のエーテル（５ｍＬ）溶液に、化合物（３－ａ）（１８０ｍｇ）のエーテル（５ｍＬ）溶液を０℃にて加えた。室温にて１５分間撹拌した後に水（２．０ｍＬ），１５％水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加えた。セライトろ過後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ヘキサン＝１：１）にて精製し、化合物（３－ｂ）を１６０ｍｇ（収率９３％）で得た。

Mass (ESI) m/z : 684 $(M+H+Na)^+$

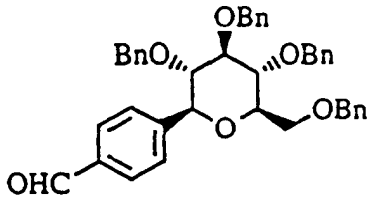
IR (neat) : 3442 cm-1

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.56(s、1H)、3.49～3.53(m、1H)、3.60～3.77(m、6H)、4.08～4.12(m、1H)、4.20～4.23(m、1H)、4.52～4.61(m、6H)、4.85(ABq、J=

11.2Hz、2H)、4.93(s、2H)、6.88(d、J=8.8Hz、2H)、7.15～7.36(m、22H)

参考例３－ｃ：化合物（１－１４）の合成

４－（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）ベンズアルデヒド（化合物（１－１４））



1-14

（Ｉ）[４－（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）トルエン０．３ｇの四塩化炭素３ｍＬ溶液に、ＮＢＳ０．９ｇとベンゾイルパーオキシド０．０５ｇを加え、２時間加熱還流させた。反応液を冷却し、ジエチルエーテル３０ｍＬを加え、結晶をろ別し、３液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ヘキサン＝１：８）にて精製した。

（II）（Ｉ）より得られたブロモ体（２２４ｍｇ）のＤＭＳＯ（３ｍＬ）溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（４５ｍｇ）を加え、室温にて１時間、１００℃にて４時間撹拌した、反応液を酢酸エチルエステル（３０ｍＬ）にて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去すると、化合物（１－１４）を褐色の油状物質として収率２６％（２工程）で得た。

Mass (m/e) : 436 (M^+)、394、307、273、245、214、163、135、105、77、51(BP)

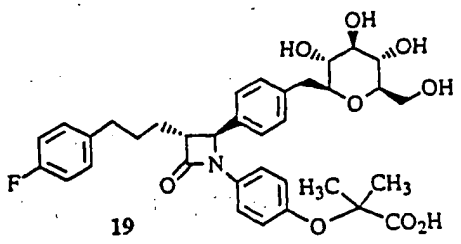
IR (neat) : 2914、1641、1437、1257、1017、954、708 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$,400MHz)δ:1.96、1.97、2.06(12H、eaeh、s)、3.75-5.4

0(7H、m)、7.96、8.02(4H、ABq)、10.06(1H、s)

実施例３

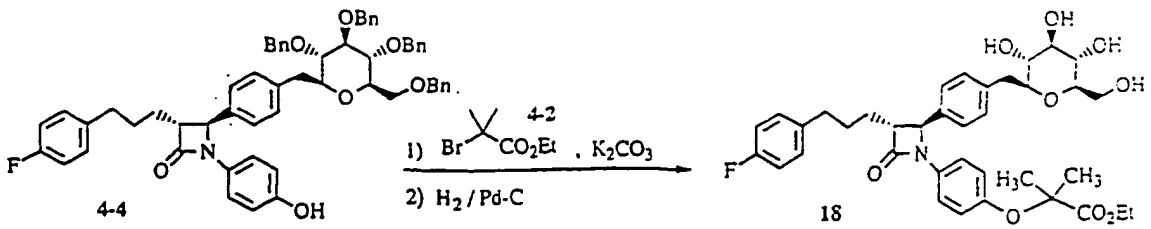
２－（４－〔４－｛(５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル〕メチル｝フェニル）（４Ｓ*，３Ｒ*）－１－（４－フルオロフェニル）－３－〔３－（４－フルオロフェニル）プロピル〕－２－オキサアゼチジニル）フェノキシ－２－メチルプロパノイックアシッド（化合物１９）



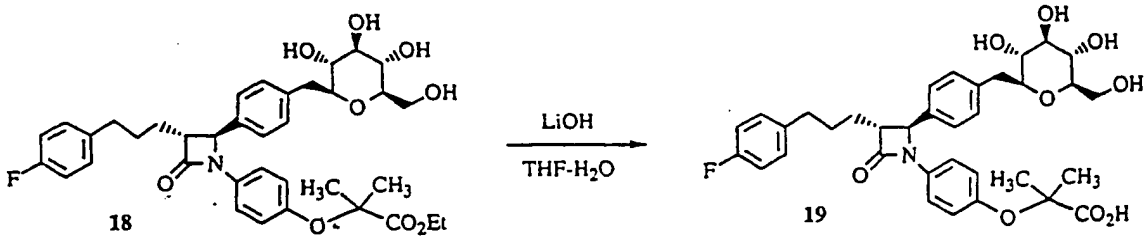
19

（Ｉ）化合物（４－４）（３．１９ｇ）のアセトン（２２．０ｍＬ）溶液に、２－ブロモイソ酪酸エチル（０．７７ｍＬ）、炭酸カリウム（０．９７ｇ）を加え、４０時間加熱還流した。室温まで放冷後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酪酸エチル：ヘキサン＝１：３）にて精製した。

（II）（Ｉ）で得られた化合物（２．９３ｇ）をエタノール・テトラヒドロフラン混合液（１：１，４０ｍＬ）に溶解した。１０％Ｐｄ－Ｃ（０．３ｇ）を加え、水素気流下室温にて３時間撹拌した。セライトろ過し、ろ液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）にて精製し、化合物１８を（１．２１ｇ，５１．８％（２工程））にて得る。



化合物１８（４００ｍｇ）のテトラヒドロフラン－水混合液（５：１，３ｍＬ）に水酸化リチウム（５０ｍｇ）を加え、室温で８時間、撹拌した。ｐＨを約３とした後、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、芒硝乾燥した。有機溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝５：１）にて精製すると、化合物（１９）を３７７ｍｇ（収率５１．０％（３工程））にて得る。



Mass (ESI) m/z : 636 $(M-H)^-$

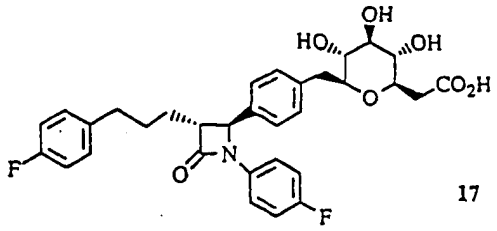
IR (KBr) : 3400、1722、1503 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD):1.53(s、6H)、1.81～1.95(m、4H)、2.65～2.68(m、2H)、2.72～2.78(m、1H)、3.09～3.41(m、7H)、3.62～3.66(m、1H)、3.77～3.82(m、1H)、4.81(d、J=2.0Hz、1H)、6.85(d、J=9.3Hz、2H)、6.97～7.02(m、2H)、7.18～7.22(m、4H)、7.30(d、J=7.8Hz、1H)、7.38 (d、J=8.3Hz、2H)

実施例４

６－〔(４－{(２Ｓ*，３Ｓ*)－１－（４－フルオロフェニル）

－３－〔３－（４－フルオロフェニル）プロピル〕－４オキソアゼチジン－２－イル}（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボキシリックアシッド（化合物１７）



17

化合物２（３００ｍｇ）、ＴＥＭＰＯ（２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ，フリーラジカル）（１０ｍｇ）、ＫＢｒ（１０ｍｇ）のアセトニトリル（６．６ｍＬ）溶液に飽和重曹水（６．６ｍＬ）、ＮａＯＣｌ（６．６ｍＬ）を加え、室温にて３時間撹拌した。有機層を酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）にて精製し、化合物１７を９０ｍｇ（収率２９．４％）にて得た。

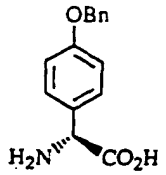
Mass (ESI) m/z : 566 $(M-H)^-$

IR (KBr) : 3388、1737、1509 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD):1.82～1.97(m、4H)、2.65～2.68(m、2H)、2.71～2.79(m、1H)、3.12～3.24(m、3H)、3.34～3.52(m、3H)、3.62～3.68(m、1H)、4.84(d、J=2.0Hz、1H)、6.98～7.05(m、4H)、7.18～7.21(m、2H)、7.29～7.37(m、6H)

参考例４－ａ：化合物（８－２）の合成

Ｄ－ｐ－ベンジルオキシフェニルグリシン（化合物（８－２））



8-2

Ｄ－ｐ－ヒドロキシフェニルグリシン（８－１）１６．７ｇの２Ｎ－ＮａＯＨ水溶液５０ｍＬ溶液に$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（１２．５ｇ）の水１００ｍＬ水溶液を加え、６０℃で１時間撹拌する。反応液を室温まで冷やし、２Ｎ－ＮａＯＨ水溶液５０ｍＬ、メタノール５０ｍＬ、ベンジルブロマイド１３．０ｍＬを加え、室温で２０時間撹拌する。析出物をろ取し、水、アセトンにて洗浄した後、１Ｎ－ＨＣｌ水溶液３００ｍＬに加え、室温で１時間撹拌する。析出物をろ取し、水、アセトンにて洗浄し、乾燥すると化合物（８－２）を１３．１８ｇ（収率５１．３％）で得る。

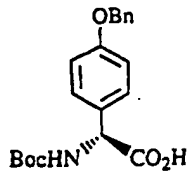
Mass m/z : 212 $(M-45)^+$、122、91(base)、65

IR (KBr) : 3022、1587、1509、1389、1248、1008 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD):5.07(s、1H)、5.16(s、2H)、7.12(d、J=6.8Hz、2H)、7.34～7.48(m、5H)、7.45(d、J=6.8Hz、2H)

参考例４－ｂ：化合物（８－３）の合成

Ｄ－ｐ－ベンジルオキシフェニル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）グリシン（化合物（８－３））



8-3

化合物（８－２）１２．５３ｇのＴＨＦ－水（１４０ｍＬ）懸濁液

に氷冷下トリエチルアミン（１６．４ｍＬ）、（Ｂｏｃ）２Ｏ（１３．５ｍＬ）を加え室温で４時間撹拌する。ＴＨＦを減圧留去し、残留水層を１０％クエン酸水溶液にてｐＨ４にする。酢酸エチルエステル（１００ｍＬ×３）抽出し、抽出液を水（１００ｍＬ×３）飽和食塩水（１００ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、化合物（８－３）を１７．４ｇ（定量的）で得た。

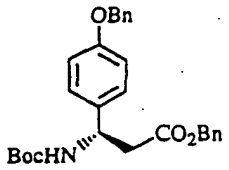
Mass m/z : 357 (M^+)、331、301、283、256、212、148、120、91(base)

IR (KBr) : 3298、2968、1791、1656、1608、1506、1452、1392、1242、1161 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.23(s、9H)、5.05(bs、3H)、6.94(d、J=8.3Hz、2H)、7.32～7.41(m、8H)

参考例４－ｃ：化合物（８－４）の合成

（３Ｓ）－３－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］－３－［（ｔ－ブトキシ）カルボニルアミノ］プロピオン酸ベンジルエステル（化合物（８－４））



8-4

化合物（８－３）１４．４ｇのＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液に、氷冷下トリエチルアミン（５．９ｍＬ）、イソブチルクロロホルメート（５．８ｍＬ）を加え、４０分間撹拌した後CH_2N_2／Et_2O（Ｎ，Ｎ－ジメチルニトロソウレア（３０ｇ）、Et_2O（１００ｍＬ）、４０％ＫＯＨ水溶液（１００ｍＬ）より調製）を加え、１．５時間撹拌する。ＡｃＯＨにて過剰のジアゾメタンを分解した後、エーテル（１００ｍ

Ｌ)、水（１００ｍＬ）を加え全てを溶解した後、エーテル層と分液し飽和重曹水（１００ｍＬ×２)、飽和食塩水（１００ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をＴＨＦ：水（８０ｍＬ：１５ｍＬ）溶液とした後、シルバーベンゾエート０．９３ｇのトリエチルアミン８．３ｍＬ溶液を加え、室温で２時間撹拌する。反応液をエーテル（１００ｍＬ）にて希釈し、１０％ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ×２)、水（１００ｍＬ×４)、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル（８０ｍＬ）溶液とした後ＤＢＵ７．０ｍＬ、ベンジルブロマイド５．７ｍＬを加え、室温で４時間撹拌する。反応液を酢酸エチルエステル（１００ｍＬ）に希釈し１０％クエン酸水溶液（５０ｍＬ×２)、飽和重曹水（１００ｍＬ×１)、飽和食塩水（１００ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：２）にて精製すると化合物（８－４）を１０．３５ｇ（収率５５．７％）で得る。

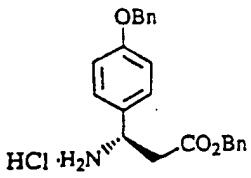
Mass m/z : 461(M^+)、404、360、314、270、212、180、121、91、57(base)

IR (KBr) : 3394、2956、1731、1689、1500、1290、1224、1149 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.51(s、9H)、2.89～3.12(m、2H)、5.10(s、4H)、5.09～5.13(m、1H)、6.99(d、J=8.8Hz、2H)、7.30～7.54(m、12H)

参考例４－ｄ：化合物（８－５）の合成

（３Ｓ）－３－アミノ－３－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩（化合物（８－５））



8-5

化合物（８－４）（３．００ｇ）の酢酸エチルエステル（３０ｍＬ）溶液に１７％塩酸－エタノール溶液１０ｍＬを加え、３時間撹拌する。反応液を留去し、残渣に（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：４）を加え、結晶化後、ろ取、乾燥すると化合物（８－５）を２．４６ｇ（収率９５．２％）で得る。

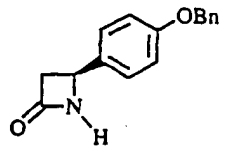
Mass m/z : 361 $(M-36.5)^+$、344、270、147、121、91(base)、65

IR (KBr) : 3016、2908、1725、1581、1512、1299、1245、1185 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:3.05(dd、J=6.4Hz,18.3Hz、1H)、3.27(dd、J=6.4Hz,16.8Hz、1H)、4.64～4.65(m、1H)、4.94～5.03(m、4H)、6.89(d、J=8.7Hz、2H)、7.15～7.41(m、12H)、8.77～8.78(m、3H)

参考例４－ｅ：化合物（８－６）の合成

（４Ｓ）－４－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］アゼチジン－２－オン（化合物（８－６））



8-6

化合物（８－５）（６．４８ｇ）の酢酸エチルエステル懸濁液に水（１５ｍＬ）を加え、１Ｍ－K_2CO_3水溶液にてアルカリ性にする。酢酸エチルエステル（３０ｍＬ×２）抽出し、抽出液を飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒

を留去し、残渣をベンゼン６０ｍＬ溶液とし、トリエチルアミン３．６ｍＬ、トリメチルシリルクロライド２．７ｍＬを加え、室温で１４時間撹拌する。反応液をセライトろ過し、ろ液を留去後、残渣をエーテル６５ｍＬ溶液とし、氷冷下２Ｍ－ｔ－ブチルマグネシウムクロライドーエーテル溶液１０．７ｍＬを加え、室温で１８時間撹拌する。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニア水溶液（５０ｍＬ）、酢酸エチルエステル（５０ｍＬ）、１０％ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌する。有機層を分液し、水層を更に酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×１）抽出する。合わせた有機層を水（５０ｍＬ×１）、飽和重曹水（５０ｍＬ×１）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン＝１０：１）で精製し、得られた結晶を酢酸エチルエステル：ヘキサンにて洗浄後、乾燥すると化合物（８－６）を２．５０ｇ（収率６０．７％）で得る。

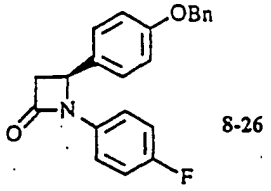
Mass m/z : 253 (M^+)、162、91(base)、65

IR (KBr) : 3184、1749、1698、1540、1410、1248、1100 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):2.84～2.88(ddd、J=1.0Hz,2.4Hz,15.1Hz、1H)、3.39～3.44(ddd、J=2.4Hz,5.4Hz,14.8Hz、1H)、4.68(dd、J=4.9Hz,14.9Hz、1H)、5.08(s、2H)、6.09(bs,1H)、6.97(dd、J=2.9Hz,7.8Hz、2H)、7.28～7.44(m、7H)

参考例４－ｆ：化合物（８－２６）の合成

（４Ｓ）－４－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン（化合物（８－２６））



8-26

化合物（８－６）（１．００ｇ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．８ｍＬ）４－フルオロフェニルボロニックアシッド（１．１１ｇ）、銅（II）アセテート０．７５ｇを加え、４８時間還流する。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレンを留去する。残渣を酢酸エチルエステル（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）に溶解し、酢酸エチルエステル層を分液する。水層を更に酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×３）抽出し、合わせた酢酸エチルエステル層を水（５０ｍＬかける１）、１０％ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、飽和重曹水（５０ｍＬ×１）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：エーテル＝１２：１）にて精製し、得られた残渣を酢酸エチルエステル：ヘキサンにて洗浄後、乾燥して上記化合物（８－２６）を１．０６ｇ（収率７７．３％）で得る。

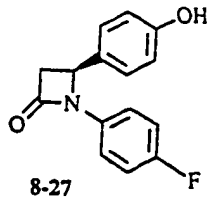
Mass m/z : 347 (M^+)、256、210、137、91(base)、65

IR (KBr) : 1731、1620、1506、1380、1242 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.93(dd、J=3.0Hz,15.2Hz、1H)、3.52(dd、J=5.4Hz,15.2Hz、1H)、4.93(dd、J=2.4Hz,5.4Hz、1H)、5.05(s、2H)、6.90～6.99(m、4H)、7.24～7.43(m、9H)

参考例４－ｇ：化合物（８－２７）の合成

（４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－４－（ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オン（化合物（８－２７））



8-27

化合物（８－２６）（２．００ｇ）の酢酸エチルエステル－メタノール（５０ｍＬ）溶液に５％パラジウム－炭素０．２０ｇを加えH₂ガス雰囲気下、室温で９時間撹拌する。反応液をセライトろ過しろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン＝１０：１）にて精製すると化合物（８－２７）を１．３６ｇ（収率９１．９％）で得る。

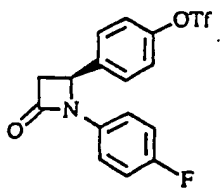
Mass m/z : 257 (M^+)、214、120(base)、91、58

IR (KBr) : 3106、1707、1620、1503、1453、1383、1257、1218 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.93(dd、J=2.4Hz,15.7Hz、1H)、3.53(dd、J=5.9Hz,15.2Hz、1H)、4.94(dd、J=2.9Hz,5.4Hz、1H)、5.22(s、1H)、6.85(d、J=8.3Hz、2H)、6.93(s、J=8.8Hz、2H)、7.23～7.27(m、4H)

参考例４－ｈ：化合物（８－２８）の合成

４－[(２Ｓ)－１－（４－フルオロフェニル）－４－オキソアゼチジン－２－イル]フェニルトリフルオロメタンスルホネート（化合物（８－２８））



8-28

化合物（８－２７）（０．３５ｇ）の塩化メチレン１０ｍＬ懸濁液に氷冷下ピリジン０．１２ｍＬ、無水トリフルオロメタンスルホン酸０．２６ｍＬを加え、１時間撹拌する。反応液を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ酢酸エチルエステル（３０ｍＬ×２）抽出し、抽出液を１０％ＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ×１）、飽和重曹水（４０ｍＬ×１）、飽和食塩水（３０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：３）にて精製すると、目的化合物（化合物８－２８）を０．４８ｇ（収率９０．７％）で得る。

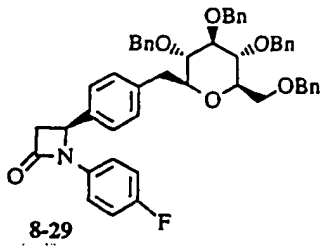
Mass m/z : 389 (M^+)、347、252、214、186、137、119(base)、69

IR (KBr) : 1734、1509、1416、1383、1248、1212、1131、900 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.94(dd、J=2.5Hz,15.2Hz、1H)、3.16(dd、J=5.9Hz,15.2Hz、1H)、5.04(dd、J=2.5Hz,5.4Hz、1H)、6.98(t、J=8.8Hz、2H)、7.21～7.25(m、2H)、7.31(dd、J=2.0Hz,6.8Hz、2H)、7.45(dd、J=2.2Hz,6.8Hz、2H)

参考例４－ｉ：化合物（８－２９）の合成

（４Ｓ）－４－［４－（{２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－６－［（ベンジルオキシ）メチル］－３，４，５－トリベンジルオキシ）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル}メチル）フェニル］－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン（化合物（８－２９））



8-29

化合物（８－２８）（０．３２ｇ）のＴＨＦ４．１ｍＬ溶液に０．５Ｍ－９-ＢＢＮ／ＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を加え、６時間還流する。反応液を室温まで冷やし３Ｍ－K_3PO_4水溶液（０．６ｍＬ）、ＴＨＦ４．７ｍＬ、参考例４－ｈで得られた化合物０．２２ｇ、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）０．０４２ｇを加え、５０℃で１６時間撹拌する。反応液に水（３０ｍＬ）、酢酸エチルエステル（３０ｍＬ）を加え、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルエステル（３０ｍＬ×２）抽出する。抽出液を水（３０ｍＬ×２）、飽和食塩水（３０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：４）にて精製すると、化合物（８－２９）を０．２０９ｇ（収率４５．４％）で得る。

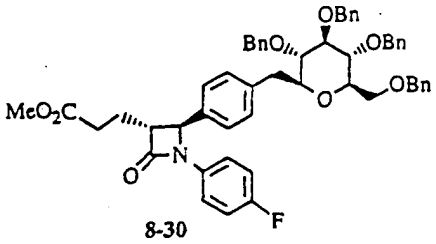
Mass (ESI) m/z : 800 $(M+Na(23))^+$

IR (KBr) : 2896、1746、1509、1377、1095、1068、750 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.69～2.75(dd、J=7.8Hz,14.7Hz、1H)、2.89(dd、J=2.5Hz,15.1Hz、1H)、3.12(dd、J=1.5Hz,14.2Hz、1H)、3.30～3.37(m、2H)、3.46～3.53(m、2H)、3.59～3.74(m、8H)、4.45～4.64(m、4H)、4.81～4.94(m、5H)、6.90(t、J=8.8Hz、2H)、7.19～7.35(m、26H)

参考例４－ｊ：化合物（８－３０）の合成

３－{(４Ｓ，３Ｒ）－４－［４－（{２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（ベンジルオキシメチル）－３，４，５－トリベンジルオキシ）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル} メチル）フェニル］－１－（４－フルオロフェニル）オキソアゼチジン－３－イル} プロピオン酸メチルエステル（化合物（８－３０））



8-30

２Ｍ－ＬＤＡ／ヘプタン－ＴＨＦ（１．３ｍＬ）をＴＨＦ３ｍＬに希釈し、－７８℃で化合物（８－２９）１．００ｇのＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液を加え、１時間撹拌した後メチルアクリレート０．１３２ｇのＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を加え、０．５時間撹拌しする。反応液に飽和塩化アンモニア水（３０ｍＬ）を加え、室温に戻し、酢酸エチルエステル（６０ｍＬ×２）抽出する。抽出液を飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：４）にて精製すると、化合物（８－３０）を０．７９３ｇ（収率７１．８％）で得た。

Mass (ESI) m/z : 864 $(M+1)^+$

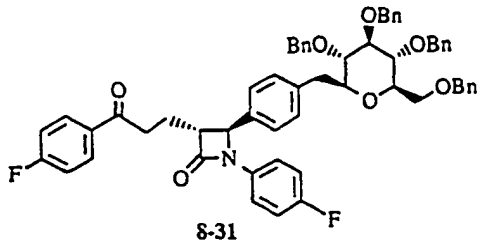
IR (KBr) : 2854、1740、1509、1452、1362、1215、1140、1098 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.19～2.23(m、2H)、2.47～2.59(m、2H)、2.72(dd、J=8.8Hz, 14.6Hz、1H)、3.04～3.13(m、2H)、3.30～3.37(m、2H)、3.42～3.48(m、1H)、3.64(s、3H)、3.61～3.74(m、4H)、4.47～4.63(m、5H)、4.81～4.94(m、4H)、6.90(t、J=8.8Hz、2H)、7.15～7.35(m、26H)

参考例４－ｋ：化合物（８－３１）の合成

（４Ｓ，３Ｒ）－４－［４－（{（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）メチル］－３，４，５－トリベンジルオキシ）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル｝メチル）フェニル］－１

－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル］アゼチジン－２－オン（化合物（８－３１））



8-31

化合物（８－３０）１．７５ｇのＴＨＦ－ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に水５ｍＬ、ＬｉＯＨ・H_2O（０．０８４ｇ）を加え、室温で４時間撹拌する。１０％ＨＣｌ水溶液にて酸性にし、酢酸エチルエステル（３０ｍＬ×３）にて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をショートパスシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：１）にて精製し、極性物を除く。得られた残渣はそのまま次の反応に用いた。

残渣の塩化メチレン（８．４ｍＬ）溶液に２Ｍ－オキザリルクロライドの塩化メチレン溶液（０．８４ｍＬ）を加え、室温、１６時間撹拌した後、溶媒を留去し、クルードの酸クロライドを得る。

マグネシウム（０．０８４ｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）懸濁液にヨウ素１片加え、少し還流する程度に調整し、４－ブロモフルオロベンゼン（０．４７ｇ）のＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を加え、３０分間還流する。塩化亜鉛を減圧下、外温１００℃で２時間乾燥、０．３６８ｇのＴＨＦ（８ｍＬ）懸濁液に氷冷下、先程調整したグリニャール試薬のＴＨＦ溶液を加え、室温で１時間撹拌する。そこへ１０℃で$Pd(Ph_3P)_4$（０．０６８ｇ）を加え、５分撹拌した後酸クロライドのＴＨＦ（７ｍＬ）溶液を加え、室温で１時間撹拌する。反応液に１０％ＨＣ

１水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×２）抽出し、抽出液を水（５０ｍＬ×２）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：５）にて精製すると、化合物（８－３１）を０．９１０ｇ（収率７３．７％）で得た。

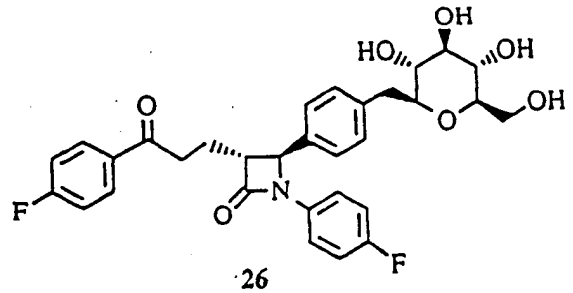
Mass (ESI) m/z : 551 $(M+Na(23)+1)^+$

IR (KBr) : 2920、1746、1690、1610、1310、1280、1240、1100 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.23～2.42(m、2H)、2.72(dd、J=8.8Hz, 14.7Hz、1H)、3.09～3.74(m、11H)、4.46～4.63(m、4H)、4.66(d、J=2.5Hz、1H)、4.81～4.94(m、4H)、6.91(t、J=8.8Hz、2H)、7.11(t、J=8.3Hz、2H)、7.33～7.89(m、26H)、7.96～8.00(m、2H)

実施例５

（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－{[(２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ)－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル}メチル）フェニル]－１－（４－フルオロフェニル）－３－［３－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル]アゼチジン－２－オン（化合物（２６））



26

化合物（８－３１）（０．２７ｇ）の塩化メチレン（５．４ｍＬ）

溶液に－７８℃で１Ｍ－ＢＢｒ$_3$／塩化メチレン溶液（１．８ｍＬ）を加え、１時間撹拌する。反応液を氷水（３０ｍＬ）に注ぎ、クロロホルム（３０ｍＬ×３）抽出する。抽出液を水（５０ｍＬ×１）、飽和重曹水（５０ｍＬ×１）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝８：１）にて精製すると化合物（２６）を０．１４７ｇ（収率８９．１％）で得た。

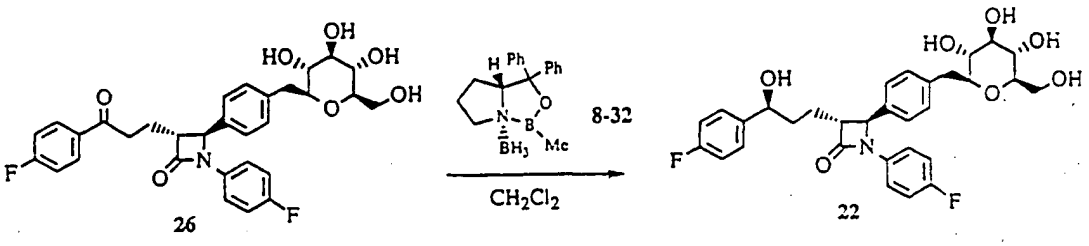
Mass (ESI) m/z : 568 $(M+1)^+$

IR (KBr):3400、2902、1737、1680、1596、1506、1386、1224、1152、1134、1086cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD)、:2.28～2.34(m、2H)、2.74(dd、J=8.3Hz, 14.6Hz、1H)、3.09～3.39(m、10H)、3.64(dd、J=5.3Hz, 11.7Hz、1H)、3.78(dd、J=2.4Hz, 11.7Hz、1H)、4.95(d、J=2.4Hz、1H)、7.01～7.05(m、2H)、7.22～7.26(m、2H)、7.27～7.38(m、6H)、8.06～8.10(m、2H)

実施例６

３－［３（Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－（４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－２－オン（化合物（２２））



化合物（８－３２）（０．０６１ｇ）を－２０℃で塩化メテレン（０．６ｍＬ）に溶解した後、化合物（２６）（０．１１５ｇ）の塩化メチレン（２．８ｍＬ）溶液を加え、２時間撹拌した後、メタノール２ｍＬを加え、室温で１時間撹拌する。酢酸エチルエステル（３０ｍＬ）、１０％ＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチルエステル（３０ｍＬ×３）抽出し、抽出液を水（３０ｍＬ×３）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）にて精製すると化合物（２２）を０．０８９ｇ（収率７７．１％）で得る。

Mass (ESI) m/z : 570 $(M+1)^+$

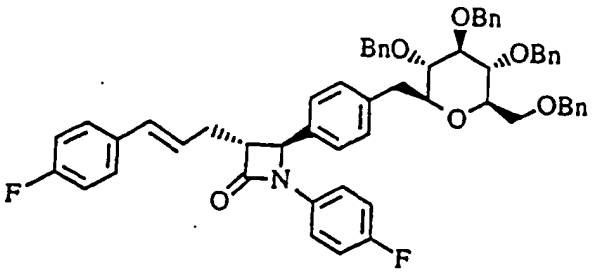
IR (KBr) : 3370、2902、1725、1506、1389、1218、1083、1011 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD)、:1.88～1.99(m、4H)、2.76(dd、J=8.3Hz, 14.2Hz、1H)、3.09～3.40(m、7H)、3.64(dd、J=5.4Hz, 11.5Hz、1H)、3.79(dd、J=2.0Hz, 11.7Hz、1H)、4.65(dt、J=4.8Hz, 6.4Hz、1H)、4.85(d、J=2.0Hz、1H)、7.00～7.09(m、4H)、7.29～7.40(m、8H)

実施例７

化合物（８－３３）の合成

（４Ｓ，３Ｒ）－４－［４－｛（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－６－［（ベンジルオキシ）メチル］－３，４，５－トリベンジルオキシ）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］メチル｝フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（２Ｅ）３－（４－フルオロフェニル）－２－プロペニル］アゼチジン－２－オン（化合物（８－３３））



8-33

２Ｍ－ＬＤＡ／ヘプタン－ＴＨＦ（０．６ｍＬ）をＴＨＦ（１．５ｍＬ）に希釈し、－７８℃で化合物（８－２９）０．３３６ｇのＴＨＦ　３ｍＬ溶液に加え、３０分撹拌した後、ＤＭＰＵ（１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリミジノン）１．８ｍＬを加え、更に３０分撹拌する。反応液に４－フルオロシンナミルブロマイド０．１１１ｇのＴＨＦ１．５ｍＬ溶液を加え、３０分間撹拌した後、飽和塩化アンモニア溶液（３０ｍＬ）を加え、室温に戻す。酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×２）抽出し、抽出液を水（５０ｍＬ×３）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：５）にて精製すると化合物（８－３３）を０．２５３ｇ（収率６４．４％）で得る。

Mass (ESI) m/z : 934 $(M+Na(23))^+$

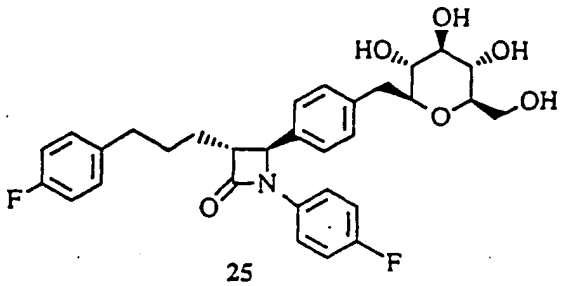
IR (KBr) : 2890、1746、1509、1383、1359、1224、1137、1098 cm^{-1}

^1H-NMR ($CDCl_3$)、:2.63～2.88(m、3H)、3.12(dd、J=1.9Hz, 14.7Hz、1H)、3.20～3.38(m、4H)、3.47～3.48(m、1H)、3.59～3.74(m、5H)、4.45～4.63(m、4H)、4.65(d、J=2.4Hz、1H)、4.81～4.94(m、4H)、6.12(dt、J=6.8Hz, 14.6Hz、1H)、6.45(d、J=14.7Hz、1H)、6.90(t、J=8.8Hz、2H)、6.95(t、J=8.7Hz、2H)、7.14～7.35(m、28H)

実施例８

化合物（２５）の合成

４－（４－{[(５Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル]メチル}フェニル）－（４Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－[３－（４－フルオロフェニル）プロピル]アゼチジン－２－オン（化合物（２５））



25

化合物（８－３３）（０．２３ｇ）のメタノール－ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に５％パラジウム－炭素０．１１５ｇを加え、水素ガス雰囲気下室温で５時間撹拌する。反応液をセライトろ過しろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９：１）にて精製し、得られた油状物をエーテル／ヘキサンに

て結晶化すると化合物（２５）を０．１１３ｇ（収率８１．１％）で得る。

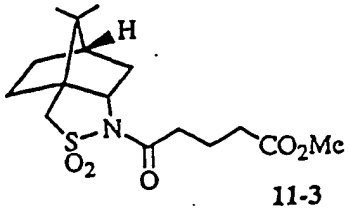
Mass (ESI) m/z : 554 $(M+1)^+$

IR (KBr) : 3394、2908、1737、1506、1386、1218、1089 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD)、:1.88～1.95(m、4H)、2.66(t、J=7.3Hz、2H)、2.75(dd、J=8.3Hz, 14.2Hz、1H)、3.09～3.40(m、7H)、3.64(dd、J=5.8Hz, 11.7Hz、1H)、3.78(dd、J=2.5Hz, 11.7Hz、1H)、4.91(d、J=2.0Hz、1H)、6.97～7.04(m、4H)、7.18～7.33(m、6H)、7.38(d、J=8.3Hz、2H)

参考例５－ａ：化合物（１１－３）の合成法

５－（４－アザ－１０，１０－ジメチル－３－ジオキソ－３－チアトリシクロ［５，２，１，０１，５］デカン－４－イル）－５－オキソペンタン酸メチルエステル（化合物（１１－３））



11-3

（Ｒ）－（＋）２，１０－カンファースルタム（０．８９ｇ）のトルエン（１４ｍＬ）溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム（０．１８２ｇ）を加え室温で２０分間撹拌した後、メチル－５－クロロ－５－オキソ－バレレート（０．８１６ｇ）を加え、室温で１時間撹拌する。反応液を飽和塩化アンモニア水（４０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×２）抽出する。抽出液を飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセト

ン＝４０：１)、(酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：２）にて精製すると、化合物（１１－３）を１．３０ｇ（収率９１．８％）で得た。

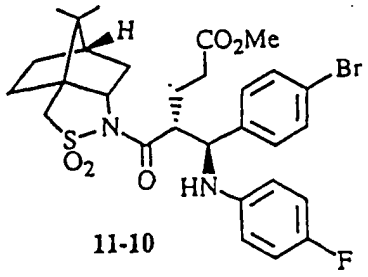
Mass m/z : 343 (M^+)、312、279、129(base)、101

IR (KBr) : 2944、1720、1689、1440、1413、1389、1335、1215、1050 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD)、:0.97(s、3H)、1.16(s、3H)、1.35～1.41(m、2H)、1.87～2.12(m、7H)、2.39(t、J=8.3Hz、2H)、2.78(t、J=7.4Hz、2H)、3.46(q、J=4.4Hz、2H)、3.67(m、3H)、3.85～3.88(m、1H)

参考例５－ｂ：化合物（１１－１０）の合成法

（４Ｒ）－４－｛(１Ｓ)（４－ブロモフェニル［(４－フルオロフェニル）アミノ］メチル｝－５－（４－アザ－１０，１０－ジメチル－３，３－ジオキソ－３－チアトリシクロ－［５，２，１，０１，５］デカン－４－イル）－５－オキソペンタン酸メチルエステル（化合物（１１－１０））



11-10

ＴｉＣｌ$_4$（０．２３ｍＬ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液に氷冷下、Ｔｉ（ＯｉＰｒ）$_4$（０．２ｍＬ）を加え、１５分間撹拌した後、化合物（１１－３）０．６５ｇの塩化メチレン（３．５ｍＬ）溶液を加え、５分間撹拌する。そこへジイソプロピルエチルアミン（０．７２ｍＬ）を１時間撹拌した後、－２０℃に冷却し、（１ｚ）－アザ

－２－（４－ブロモフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）エテン１．１５ｇの塩化メチレン（３．５ｍＬ）溶液を加え、３時間撹拌する。反応液に酢酸－塩化メチレン（１ｍＬ＋５ｍＬ）を加え、室温に戻し、１０％塩酸水溶液（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×２）、抽出し、抽出液を水（５０ｍＬ×１）、飽和重曹水（５０ｍＬ×１）、飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム；アセトン＝５０：１１）、（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：２）にて精製し、化合物（１１－１０）を０．７０８ｇ（収率６１．１％）で得た。

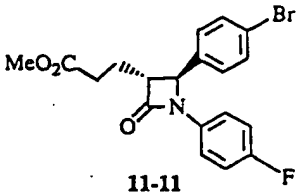
Mass m/z : 622 $(M+2)^+$、620 (M^+)、343、278、200、135、95

IR (KBr) : 3376、2944、1734、1683、1509、1437、1269、1131、1059、1008 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:0.95(s、3H)、0.95(s、3H)、1.24～1.39(m、2H)、1.60～2.04(m、5H)、2.28～2.33(m、2H)、3.45～3.57(m、3H)、3.62(s、3H)、3.79～3.91(m、1H)、4.56(t、J=9.3Hz、1H)、4.95(d、J=10.2Hz、1H)、6.34～6.38(m、2H)、6.71～6.76(m、2H)、7.17(d、J=8.3Hz、2H)、7.41(d、J=8.3Hz、2H)

参考例５－ｃ：化合物（１１－１１）の合成法

３－[(４Ｓ，３Ｒ）－４－（４－ブロモフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソアゼチジン－３－イル）プロピロン酸メチルエステル（化合物（１１－１１））



11-11

化合物（１１－１０）０．５２ｇのトルエン（１０ｍＬ）溶液に５０℃でＮ，Ｏ－ビストリメチルシリルアセトアミド（ＢＳＡ）０．４１ｍＬを加え、３０分間撹拌した後、１Ｍ－テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド／テトラヒドロフラン（０．８４ｍＬ）を加え、５０℃で３時間撹拌する。反応液を室温まで冷やし、メタノール（１ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、１０％塩酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×２）抽出する。抽出液を水（５０ｍＬ×１）、飽和重曹水（５０ｍＬ×１）飽和食塩水（５０ｍＬ×１）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：３）にて精製し、化合物（１１－１１）を０．２２７ｇ（収率６６．７％）で得る。

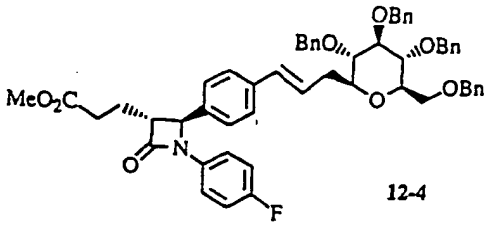
Mass m/z : 407 $(M+2)^+$、405 (M^+)、270、208、169、129(base)、95

IR (KBr) : 2938、1758、1503、1440、1371、1233、1101 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.21～2.56(m、2H)、2.49～2.61(m、2H)、3.08～3.12(m、1H)、3.67(s、3H)、4.66(d、J=2.5Hz、1H)、6.92～6.97(m、2H)、7.18～7.22(m、4H)、7.51(dd、J=1.9Hz,6.3Hz、2H)

参考例６：化合物（１２－４）の合成

３－{(４Ｓ，３Ｒ）－４－［４－（３－{(２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（ベンジルオキシメチル）－３，４，５－（トリベンジルオキシ）ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル}－１－プロペン）フェニル］－１－（４－フルオロフェニル）オキソアゼチジン－３－イル} プロピロン酸メチルエステル（化合物（１２－４））



12-4

化合物（１１－１１）５７５ｍｇと３－（２，３，４，６－テトラ－ｏ－ベンジル－β－Ｄ－グルコピラノシル）－１－プロペン１．２ｇをトリエチルアミン（５ｍＬ）に溶解し、Ａｒ雰囲気下、トリ－ｏ－トリルホスフィン（４３ｍｇ）と酢酸パラジウム（１６ｍｇ）を加えて１００℃にて１３時間撹拌する。室温に戻し、不溶物をろ別した後、酢酸エチルエステル（５０ｍＬ）に希釈し、１０％塩酸、飽和食塩水にて洗浄して、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ｎ－ヘキサン＝１：４）にて精製すると、化合物（１２－４）を１．１ｇ（収率８７．０％）で得た。

Mass (ESI) m/z : 890 $(M+1)^+$

IR (neat) : 3016、2896、1741、1503、1371、1215、1092、831、747 cm^{-1}

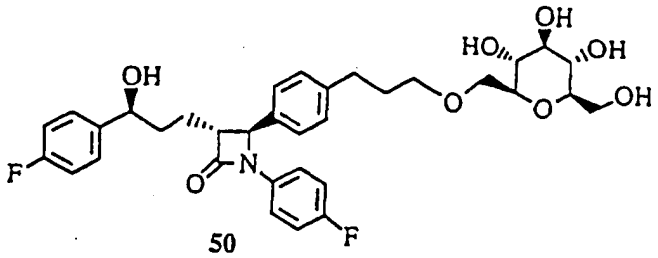
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)、:2.23(q、J=7.8Hz、2H)、2.44-2.60(m、4H)、3.11(m、1H)、3.33-3.44(m、3H)、3.58-3.75(m、4H)、3.66(s、3H)、4.54-4.94(m、9H)、6.38(m、2H)、6.91-7.32(m、28H)

得られた化合物は参考例４－（ｌ），（ｊ），（ｋ）及び実施例５，６，７，８に従って一般式（Ｉ）を得る合成中間体となる。

参考例７：化合物５０の合成

（４Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－｛［（２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４

R，6R）－3，4，5－トリヒドロキシ－6－（ヒドロキシメチル）ペルヒドロ－2H－ピラン－2－イル］メトキシプロピル－3－イル}フェニル－1－（4－フルオロフェニル）アゼチジン－2－オン（化合物50）



50

水素化ナトリウム4．5mgのDMF（1mL）懸濁液に氷冷下2，3，4，6－o－テトラベンジル－1－デオキシ－β－D－グルコピラノシルメタノール62mgのDMF（3mL）溶液を加え、20分間撹拌した後、（4S，3R）－4－［4－（3－ブロモプロピル）フェニル］－3－［（3S）－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシプロピル］－2－アゼチジン－2－オン57mgのDMF（3mL）溶液を加え、室温で2時間撹拌する。反応液を氷水（20mL）に注ぎ、酢酸エチルエステル（30mL×2）抽出する。抽出液を水（30mL×2）、飽和食塩水（40mL×1）にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をTHF（5mL）－MeOH（5mL）溶液とし、5％パラジウム－炭素50mgを加え、H_2ガス雰囲気下、室温で9時間撹拌する。反応液をろ過し、ろ液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製して化合物50を43mg（収率61．2％）で得た。

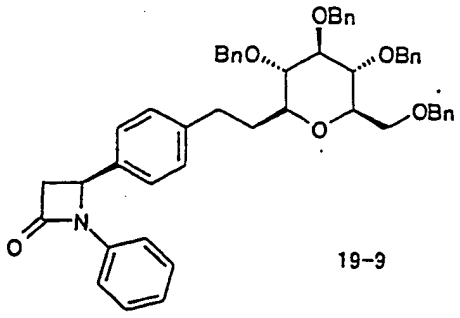
Mass(ESI)m/z: 628$(M+1)^+$

IR(KBr):3388,2902,1734,1509,1389,1218,1080

^{1}H-NMR(CD_3OD):1.87-1.97(m,6H),2.73(t,J=7.4Hz,2H),3.10-3.15(m,1H),3.12-3.39(m,5H),3.52-3.57(m,2H),3.53-3.69(m.2H),3.78(dd,J=2.0Hz,10.7Hz,1H),3.87(dd,J=1.0Hz,10.5Hz,1H),4.64(bt,1H),4.85(d,J=2.5Hz,1H),7.00-7.09(m,4H),7.27-7.37(m.6H)

実施例９

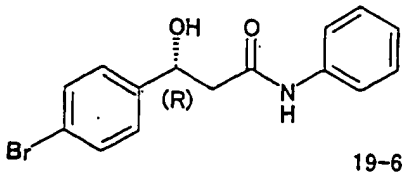
（４Ｓ）－４－（４－{[(２Ｓ，５Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，６Ｒ）－６－（ベンジルオキシ）メチル－３，４，５－トリベンジルオキシ] ペルヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル} エチル－フェニル）－１－フェニル－アゼチジン－２－オン（化合物１９－９））



19-9

参考例８－ａ：化合物（１９－６）の合成

（３Ｒ）－３－（４－ブロモフェニル）－３－ヒドロキシ－Ｎ－フェニルプロパンアミド（化合物（１９－６））



19-6

３－（４－ブロモフェニル）－３－オキソ－Ｎ－フェニルプロパンアミド（９５０ｍｇ）のエタノール－塩化メチレン溶液（３：１，４ｍＬ）にＲｕＣｌ２［（Ｓ）－ＢＩＮＡＰ］（ジクロロ［（Ｓ）－（－）２，２’ビス－（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル］ルテニウム（ＩＩ））触媒（１２ｍｇ）を加え、１００度５気圧（水素気流下）にて、触媒的不斉水素化反応させて６時間撹拌する。反応液を室温まで冷却後、濃縮して析出した結晶をろ取し乾燥すると、化合物（１９－６）を７２５ｍｇ（収率７６％、不斉収率９９％ｅ．ｅ．）で得る。

m.p.＝210～212℃

$[\alpha]_D$：+33.0 (C=1.0, THF)

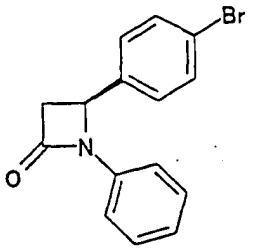
Mass(m/z):319(M^+),183,157,135,93(BP)65

IR(KBr):3316,1614,1599,1530,1443,1368,1065,693 cm^{-1}

^{1}H-NMR(DMSO):2.69(dd,J=4.4Hz,14.2Hz,1H), 2.77(dd,J=8.8Hz,14.2Hz,1H), 5.16(n,1H), 5.69(d,J=4.4Hz,1H), 7.14(t,J=7.3Hz,1H), 7.40(d,J=7.8Hz,2H), 7.46(d,J=8.3Hz,2H), 7.64(d,J=8.3Hz,2H), 7.69(d,J=7.8Hz,2H)

参考例８－ｂ：化合物（１９－７）の合成

（４Ｓ）－４－（４－ブロモフェニル）－１－フェニル－アゼチジン－２－オン（化合物（１９－７））



19-7

化合物（１９－６）（５００ｍｇ）のＴＨＦ溶液（７ｍＬ）に、－７８度にてＤＩＡＤ（ジイソプロピルアゾジカルボキシレート）（０．６７ｍＬ）とＰＰｈ３（４７９ｍｇ）のＴＨＦ溶液（３ｍＬ）を滴下する。反応液をゆっくり室温まで上昇させた後、更に室温にて４時間撹拌する。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルエステル＝５：１→２：１）にて精製すると、化合物（１９－７）を２６０ｍｇ（収率５５．２％）得る。

m.p.＝113～115℃

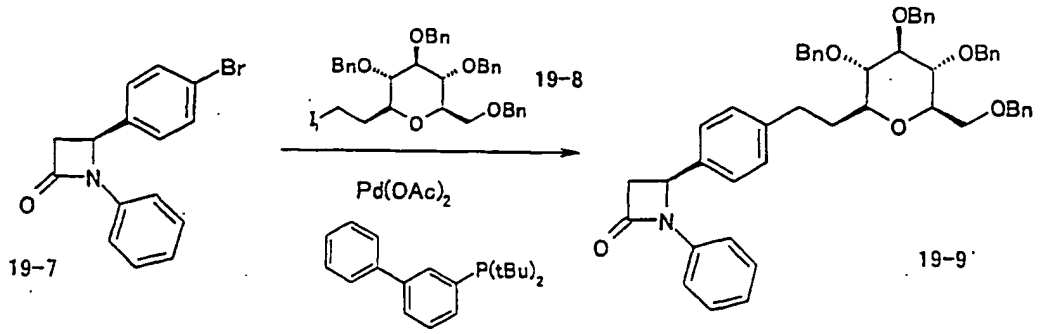
$[\alpha]_D$：-146.0 (C=1.0, $CHCl_3$)

Mass(m/z):301(M^+),260,184,103,77(BP)

IR(KBr):1728,1599,1485,1377,1149,828,750 cm^{-1}

^{1}H-NMR($CDCl_3$):2.91(dd,J=2.9Hz,15.1Hz,1H), 3.56(dd,J=5.4Hz,15.1Hz,1H), 4.98(dd,J=2.4Hz,5.9Hz,1H), 7.04-7.52(m,9H)

化合物（１９－９）の合成



Ｚｎ（Ｃｕ）（１０６ｍｇ）のＴＨＦ－ＨＭＰＡ溶液（３：１，４ｍＬ）に化合物（１９－８）（１．０ｇ）を加え、３時間加熱還流する。反応液に０度以下で酢酸パラジウム（１．７ｍｇ）、２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル（４．４ｍｇ）を加え５分間撹拌した後、化合物（１９－７）（２２３ｍｇ）を加える。反応

液を室温まで冷却後、１０％塩酸水溶液（５０ｍＬ）、酢酸エチルエステル（３０ｍＬ）を加えて不溶物をろ過する。ろ液を酢酸エチルエステル（５０ｍＬ×２）抽出し、抽出液を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルエステル：ヘキサン＝１：４）にて精製すると化合物（１９－９）を無色結晶として４８０ｍｇ（収率８４．３％）得る。

m.p.＝95～97℃

$[\alpha]_D$：-61.2 (C=1.0, $CHCl_3$)

ESI-MS(m/z):796$(M+Na)^+$,774$(M+1)^+$

IR(KBr):2854,1749,1599,1497,1452,1371,1212,1068 cm^{-1}

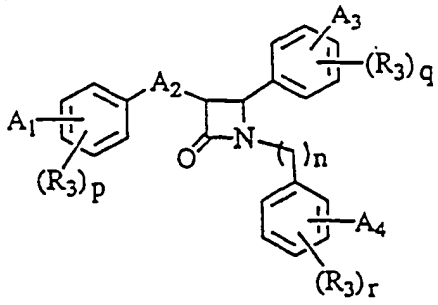
^{1}H-NMR($CDCl_3$):1.71-1.75(m,1H), 2.04-2.10(m,1H), 2.63-2.74(m, 1H), 2.81-2.87(m,1H), 2.94(dd,J=2.4Hz,15.1Hz,1H), 3.18-3.22(m, 1H), 3.29(t,J=13.1Hz,1H), 3.36-3.40(m,1H), 3.53(dd,J=5.9Hz, 15.1Hz,1H), 3.59-3.75(m,4H), 4.55-4.66(m,4H), 4.80-4.88(m, 4H), 4.96-4.98(m,1H), 7.02(t,J-6.8Hz,1H), 7.14-7.37(m,28H)

産業上の利用可能性

本発明のグルコシダーゼによる代謝、酸又は塩基による加水分解に安定であるＣ－配糖体を分子内に有する新規なβ－ラクタム化合物は、強力な血清コレステロール低下作用を有し、血清コレステロール低下剤として有用である。

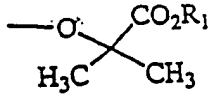
請　求　の　範　囲

1．一般式（Ｉ）：



…… （Ｉ）

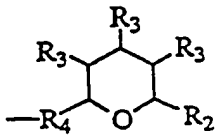
［式中、A_1、A_3及びA_4は、水素原子、ハロゲン、C_1～C_5のアルキル基、C_1～C_5のアルコキシ基、－ＣＯＯR_1、次式（ｂ）：



…… （ｂ）

（式中、R_1は水素原子、C_1～C_5のアルキル基である。）

で示す基、又は次式（ａ）：



…… （ａ）

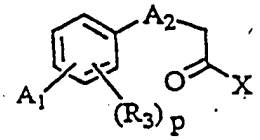
〔式中、R_2は－CH_2OH基、－CH_2OC（Ｏ）－R_1基又は－CO_2－R_1基、R_3は－ＯＨ基又は－ＯＣ（Ｏ）－R_1基、R_4は－（CH_2）$_k$$R_5$（$CH_2$）$_l$－（但し、ｋとｌは０又は１以上の整数であり、ｋ＋ｌは１０以下の整数である。）、またR_5は結合を表し、単結合（－）、－ＣＨ＝ＣＨ－、－OCH_2－、カルボニル基又は－ＣＨ（ＯＨ）－である。〕で示す基であり、A_1、A_3及びA_4のいずれか１つは必ず上記（ａ）式で示す基である。

A_2は、C_1～C_5のアルキル鎖、C_1～C_5のアルコキシ鎖、C_2～C_5のアルケニル鎖、C_1～C_5のヒドロキシアルキル鎖又はC_1～C_5のカルボニルアルキル鎖である。

n、p、q及びrは0、1又は2の整数を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

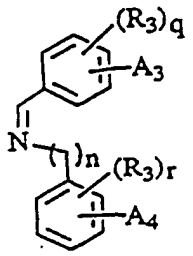
2．一般式（II）：



……（II）

（式中、A_1、A_2、R_3及びpは上記に同じ、Xはハロゲン等の脱離基、もしくは光学活性なスルタム誘導体である。）

で示される化合物と、一般式（III）：

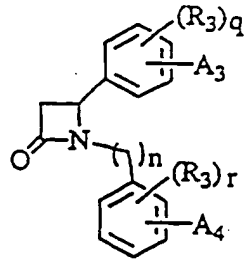


……（III）

（式中、A_3、A_4、R_3及びn、q、rは上記に同じ。）

で示される化合物をスタウディンガー反応又はマンニッヒ反応させることを特徴とする一般式（I）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

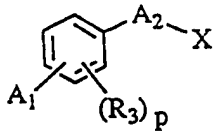
3．一般式（IV）：



……(IV)

（式中、ｎ、ｑ、ｒ、Ａ３、Ａ４及びＲ３は上記に同じ。）

で示される化合物と、一般式（Ｖ）：

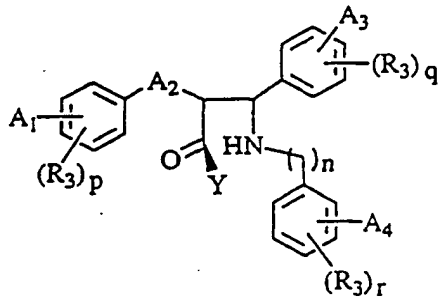


……(V)

（式中、Ａ１、Ａ２、ｐ、Ｘ、及びＲ３は上記に同じ。）

で示される化合物とを塩基の存在下で反応させることを特徴とする一般式（Ｉ）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

４．一般式（ＶＩ）：

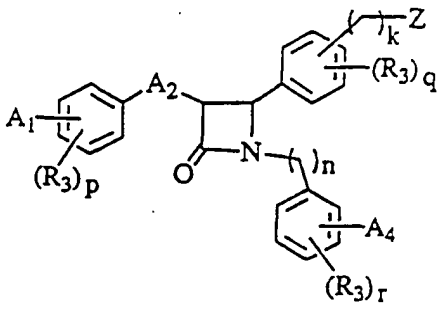


……(VI)

（式中、ｎ、ｐ、ｑ、ｒ、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４及びＲ３は上記に同じ。Ｙは光学活性なスルタム誘導体である。）

で示される化合物の閉環反応を行うことを特徴とする一般式（Ｉ）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

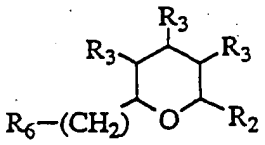
５．一般式（ＶＩＩＩ）：



..... (VIII)

（式中、A_1、A_2、A_4、R_3、n、p、q、及びrは上記と同じである。Zはハロゲン原子又はトリフレート基などの脱離基を表し、kは0又は1～10の整数である。）

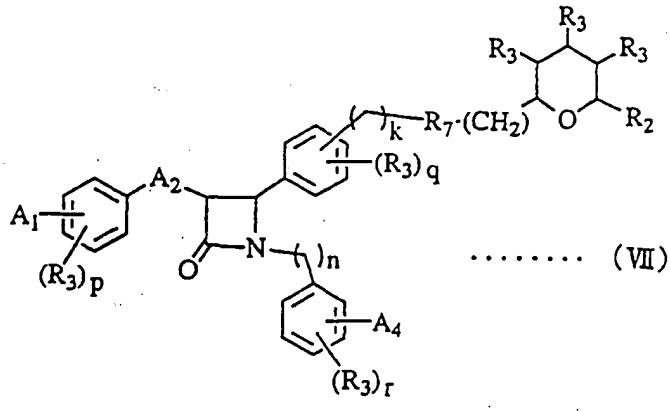
で示される化合物と一般式（IX）：



..... (IX)

〔式中、R_2及びR_3は上記と同じであり、R_6はハロゲン原子、－CH＝CH_2又は－CH_2OHを表す。〕

で示される化合物とをカップリング反応させることを特徴とする一般式（VII）：



..... (VII)

（式中、A_1、A_2、A_4、R_3、n、p、q、及びrは上記と同じである。R_7は単結合（－），－CH＝HC－，又は－OCH_2である。k

は１以上の整数、１は０又は１以上の整数であって、ｋ＋１は１０以下の整数である。）

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の製造方法。

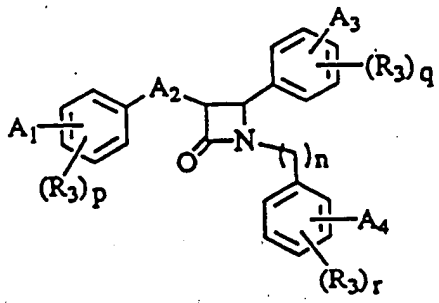
６．一般式（Ｉ）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有する、血清コレステロール低下剤。

７．一般式（Ｉ）で示される化合物とβ－ラクタマーゼ阻害剤との併用による血清コレステロール低下剤。

補正　の請求の範囲

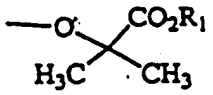
[2002年7月15日（15. 07. 02）国際事務局受理：出願当初の請求の範囲
1は補正された；他の請求の範囲は変更なし。（2頁）]

1．（補正後）一般式（Ｉ）：



……（Ｉ）

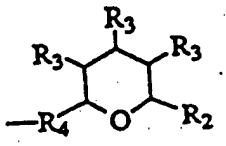
[式中、A_1、A_3及びA_4は、水素原子、ハロゲン、C_1～C_6のアルキル基、C_1～C_6のアルコキシ基、－ＣＯＯR_1、次式（ｂ）：



……（ｂ）

（式中、R_1は水素原子、C_1～C_6のアルキル基である。）

で示す基、又は次式（ａ）：



……（ａ）

〔式中、R_2は－CH_2OH基、－CH_2OC（Ｏ）－R_1基又は－CO_2－R_1基である。R_3は－ＯＨ基又は－ＯＣ（Ｏ）－R_1基である。R_4は－（CH_2）$_k$$R_5$（$CH_2$）$_l$－基（但し、ｋとｌは０又は１以上の整数であり、ｋ＋ｌは１０以下の整数である。またR_5は結合を表し、単結合（－）、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＯＣＨ$_2$－、カルボニル基又は－ＣＨ（ＯＨ）－である。）であり、R_4基は炭素原子－炭素原子の結合でテトラヒドロピラン環に結合している。〕で示す基である。A_1、A_3

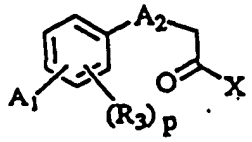
及びA4のいずれか1つは必ず上記（a）式で示す基である。

A2は、C1～C6のアルキル鎖、C1～C5のアルコキシ鎖、C1～C6のアルケニル鎖、C1～C6のヒドロキシアルキル鎖又はC1～C5のカルボニルアルキル鎖である。

n、p、q及びrは0、1又は2の整数を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

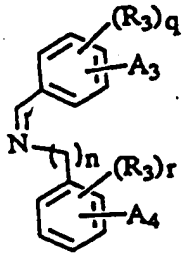
2．一般式（II）：



……（II）

（式中、A1、A2、R3及びpは上記に同じ、Xはハロゲン等の脱離基、もしくは光学活性なスルタム誘導体である。）

で示される化合物と、一般式（III）：



……（III）

（式中、A3、A4、R3及びn、q、rは上記に同じ。）

で示される化合物をスタウディンガー反応又はマンニッヒ反応させることを特徴とする一般式（I）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

3．一般式（IV）：

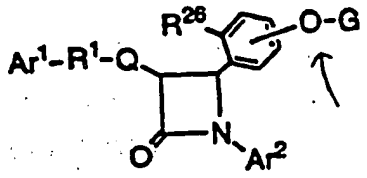
条約１９条に基づく説明

１．請求の範囲第１項の補正によって、R_4基がテトラヒドロピラン環に炭素原子－炭素原子の結合によって結合していることを明確にした。すなわち、請求の範囲第１項の化合物はβ－ラクタム化合物のＣ－グリコシド（Ｃ－配糖体）であることを明確にした。

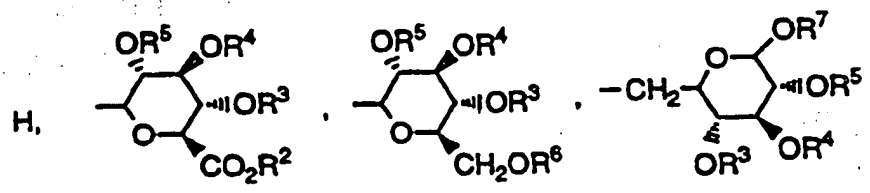
２．本願請求の範囲第１項の化合物と引用文献ＷＯ９７／１６４５５のクレーム１記載の化合物との相違を説明する。

（１）本願請求の範囲第１項の化合物は、R_4基がテトラヒドロピラン環に炭素原子－炭素原子結合で結合している。すなわちβ－ラクタム化合物のＣ－グリコシド（Ｃ－配糖体）である。

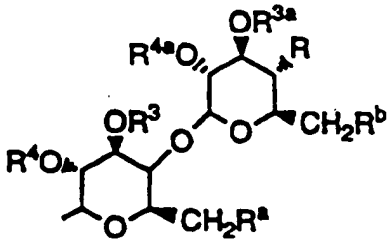
一方、引用文献ＷＯ９７／１６４５５のクレーム１記載の化合物は次のとおりである。



ここにおいてＧは、次のとおりである。



（ａ）　（ｂ）　（ｃ）　（ｄ）

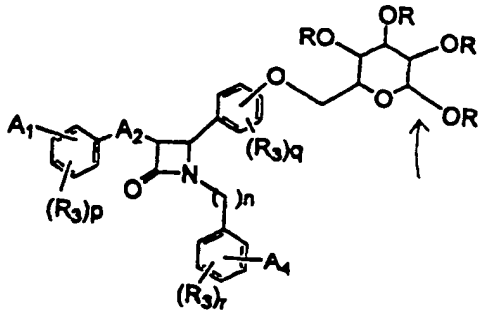


（ｅ）

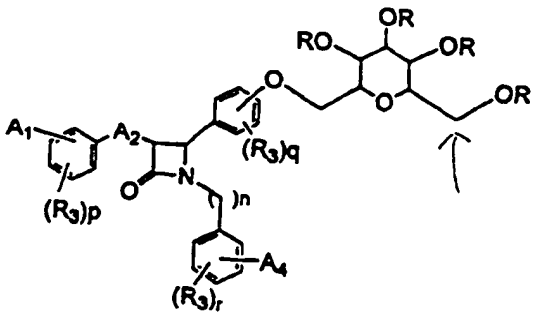
引用文献WO９７／１６４５５のクレーム１記載の化合物は、Gが（b），（c），（e）の基の場合、酸素原子－炭素原子結合（－O－G）で結合している。すなわちβ－ラクタム化合物のO－グリコシド（O－配糖体）である。

この点で両者に相違がある。

（2）また、本願請求の範囲第１項の化合物において、R_4のk，lが0で、R_5が－OCH_2－の場合の化合物は、テトラヒドロピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子は両方共に炭素原子を介して酸素原子に結合している。すなわちβ－ラクタム化合物のC－グリコシド（C－配糖体）である。一方、引用文献WO９７／１６４５５のクレーム１記載のGが（d）基の化合物では、テトラヒドロピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子の片方が酸素原子に結合している、すなわちβ－ラクタム化合物のO－グリコシド（O－配糖体）になっている。この点において、本願請求の範囲第１項の化合物は、引用文献WO９７／１６４５５のクレーム１記載のGが（d）基の化合物と相違する（次式参照）。



引用文献のGが（d）基であるときの化合物



本願発明の化合物

３．上記の各化合物の作用効果の相違を説明する。

（1）β－ラクタム化合物のO－グリコシドは、テトラヒドロピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子のうちの片方の炭素原子が直接酸素原子に結合した炭素原子－酸素原子結合を有し、グリコシダーゼや塩基などで容易に加水分解されやすい。

これに対して、β－ラクタム化合物のC－グリコシドは、テトラヒドロ

ピラン環を形成する酸素原子の両側の炭素原子は、両方の炭素原子が共に直接炭素原子と結合しており、炭素原子－酸素原子の結合は存在しない。そのため、β－ラクタム化合物のＣ－グリコシドは、グリコシダーゼや塩基などに対して安定である。

上記の両化合物の作用効果の相違は、本願明細書の５９頁の「（生物学的安定性試験）」の項に実験データを挙げて説明してある。

（２）従来のコレステロール吸収阻害作用を有するβ－ラクタム化合物は体内で吸収されて、より活性が強力なＯ－グリコシドへと生態内で変換され再度小腸内へ分泌されてより強力な活性を示す。

しかし、前記のとおり、β－ラクタム化合物のＯ－グリコシドはグリコシダーゼや塩基などで容易に加水分解されやすいため、上記のより活性が強力になったβ－ラクタム化合物のＯ－グリコシドは、その作用部位である小腸に存在するグリコシダーゼや塩基などで、すなわち生体内の代謝で容易にＯ－グリコシドが加水分解されて薬理作用の減弱と持続時間の短縮が予測される。

一方、本願請求の範囲第１項のβ－ラクタム化合物のＣ－グリコシドは、グリコシダーゼや塩基などに対して安定であるため、β－ラクタム化合物Ｏ－グリコシドが有する薬理作用の減弱と持続時間の短縮の問題点の解消が期待できる。

（３）以上のとおり、本願請求の範囲第１項のβ－ラクタム化合物のＣ－グリコシドは、引用文献ＷＯ９７／１６４５５のクレーム１記載のβ－ラクタム化合物のＯ－グリコシドに比し、生物学的安定性が優れており、高い薬理効果が期待できる。

４．また、本願請求の範囲第２～５項は、本願請求の範囲第１項のβ－ラクタム化合物を、基質としてＣ－グリコシドを用いて合成する合成方法を示したものである。各引用文献には基質にＣ－グリコシドを用いた合成方法は記載されていないし、示唆もされていない。

（以　上）

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 97/16455 A1 (Schering Corp.), 09 May, 1997 (09.05.97), Full text; particularly Claim 1; page 13, lines 14 to 22 & JP 10-512592 A	1,5,6 2-4,7
Y	US 5412092 A (Bristol-Myers Squibb), 02 May, 1995 (02.05.95), Full text; particularly Claims; column 1, line 54 to column 2, line 21 & JP 7-2763 A	2
Y	WO 97/16424 A1 (Schering Corp.), 09 May, 1997 (09.05.97), Full text; particularly Claim 1 & US 5856473 A	3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 May, 2002 (02.05.02)	28 May, 2002 (28.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01461

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/08532 A1 (Schering Corp.), 30 March, 1995 (30.03.95), Full text; particularly Claims; page 17, line 26 to page 19, line 14 & JP 8-509989 A	4
Y	EP 76621 A2 (Ajinomoto Co., Ltd.), 13 April, 1983 (13.04.83), Full text; particularly page 1, lines 9 to 24 & JP 58-57360 A	7

国際調査報告　　国際出願番号 PCT/JP02/01451

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl⁷ C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl⁷ C07D405/10, A61K31/351, 45/00, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
日本国実用新案公報 1926-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2002年
日本国登録実用新案公報 1994-2002年
日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X Y	WO 97/16455 A1(SCHERING CORPORATION)1997.05.09, 全文, 特に請求項1, 第13頁第14-22行 & JP 10-512592 A	1,5,6 2-4,7
Y	US 5412092 A(BRISTOL-MYERS SQUIBB)1995.05.02, 全文, 特に請求項, 第1欄第54行-第2欄第21行 & JP 7-2763 A	2
Y	WO 97/16424 A1(SCHERING CORPORATION)1997.05.09, 全文, 特に請求項1 & US 5856473 A	3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
02.05.02	28.05.02

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	中木　亜希	4C	2938
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５１		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 95/08532 A1(SCHERING CORPORATION)1995.03.30, 全文, 特に請求項, 第17頁第26行-第19頁第14行 & JP 8-509989 A	4
Y	EP 76621 A2(AJINOMOTO CO., INC.)1983.04.13, 全文, 特に第1頁第9-24行 & JP 58-57360 A	7

(12) International application disclosed pursuant to the Patent Association conditions

(19) World Intellectual Property Rights Organization, International Office

(43) International disclosure date August 29, 2002 (29.08.2002)

(10) International disclosure number: WO 02/066464 A1

(51) International patent classification[7]: C07D 405/10, A61K 31/351, 45/00, A61P 3/06

(21) International application number: PCT/JP02/01481

(22) International application date: February 20, 2002 (20.02.2002)

(25) Language of the international application: Japanese

(26) Language of the international disclosure: Japanese

(30) Priority rights data:
Patent application 2001-48202 February 23, 2001 (23.02.2001) JP
Patent application 2001-128031 April 25, 2001 (25.04.2001) JP

(71) Applicant (regarding all designated nations except the United States): (Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.) [JP/JP]; 6351 Sakaki, Sakakimachi, Hanishina-gun, Nagano, Japan.

(72) Inventor; and

(75) Inventor/applicant (only for the United States): Hiroshi Tomiyama [JP/JP]; 1113 Sakaki, Sakakimachi, Hanishina-gun, Nagano, Japan 389-0601; Masayuki Yokota [JP/JP]; 2671-10 Hachiman, Saraue, Nagano, Japan 387-0023; Atsushi Noda [JP/JP]; 1310-451 Sanwada-cho, Nagano City, Nagano Japan 380-0816; Akira Ono [JP/JP]; 983 Amikake, Sakakimachi, Hanishina-gun, Nagano, Japan 389-0604.

(74) Agent: Hiroshi Tanaka, et al; Kuniraku Building 7th Fl, 1-19-14 Toranomon, Miyako-ku, Tokyo, Japan 105-0001.

(81) Designated countries (domestic): AU, BR, CA, CN, ID, IN, JP, KR, MX, RU, US.

(84) Designated countries (broad region): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[Continued]

(54) Title of the Invention: β-Lactam compound, manufacturing method thereof, and serum cholesterol-lowering agents containing the same

[Continued]

(57) Abstract:

This is a new β-lactam compound indicated by the General Formula (I) below. This is useful in serum cholesterol-lowering agents.

A compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by

[In the formula, A_1, A_3, and A_4 are groups indicated by hydrogen atoms, halogen, C_1 to C_5 alkyl groups, C_1 to C_5 alkoxy groups, $-COOR_1$, groups indicated by the following formula (b):

(In the formula, R_1 is a hydrogen atom, C_1 to C_5 alkyl groups.), or

groups indicated by the following formula (a):

[In the formula, R_2 is a $-CH_2OH$ group, a $-CH_2OC(O)-R_1$ group, or a $-CO_2-R_1$ group; R_3 is a $-OH$ group or $-OC(O)-R_1$ group; R_4 is a $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (Here, k and l are 0 or integers of 1 or more, and k+l is an integer of 10 or less.); and R_5 expresses a bond, which is a single bond (-), -CH=CH-, $-OCH_2-$, a carbonyl group, or $-CH(OH)-$.] Any one of A_1, A_3, and A_4 must always be a group indicated by the aforementioned formula (a).

A_2 is a C_1 to C_5 alkyl chain, a C_1 to C_5 alkoxy chain, a C_1 to C_5 alkenyl chain, a C_1 to C_5 hydroxyalkyl chain, or a C_1 to C_5 carbonylalkyl chain.

n, p, q, and r represent integers of 0, 1, or 2.].

Additional disclosure documents:
- International examination report
- Written corrections or explanation

For the two character codes and other abbreviations, refer to the "Guide to codes and abbreviations" listed at the beginning of every periodically published PCT Gazette.

Specification

A β-lactam compound, manufacturing method thereof, and serum cholesterol-lowering agents containing the same

Technical field

The present invention relates to a new β-lactam compound, manufacturing method thereof, and serum cholesterol-lowering agents containing the same.

Prior art

It is well known that hypercholesterolemia is a major risk factor for arteriosclerosis, and there have been reports about its relationship to heart disease, which is currently a high ranking cause of death (for example, Lipid Research Clinics Program, J. Am. Med. Assoc. 1984, 251, 351, and 365). In recent years, HMG-CoA reduced enzyme inhibitors have been clinically used as serum cholesterol-lowering agents. Nonetheless, although HMG-CoA reduced enzyme inhibitors have a strong effect to reduce serum cholesterol, they appear to have safety problems (for example Mevacor in Physician's Desk Reference, 49th ED, Medical Economics Date Production Company, 1995, 1584). For this reason, a highly active and safer serum cholesterol-lowering agent is being sought.

There have been reports of compounds among the natural saponins that have a serum cholesterol-lowering effect (for example, M.A. Farboodniay Jahromi et al., J. Nat. Prod., 1993, 56, 989., K. R. Price, The Chemistry and Biological Significance of Saponons in Foods and Feeding Stuffs. CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition, CRC Press, 1987, 26, 27). It has been inferred that these saponins lower serum cholesterol by preventing absorption of cholesterol in the small intestines (for example, P. A. McCarthy et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1935). Moreover, there have also been reports that β-lactam compounds reduce serum cholesterol (for example, S. B. Rosenblum et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 973, B. Ram et al., Indian J. Chem., 1990, 29B, 1134. Merck Co. USP498, 3597).

These β-lactam compounds themselves have a mild cholesterol absorption inhibiting effect, but exhibit an even stronger cholesterol absorption inhibiting effect by receiving glucuronic acid conjugates. When administered orally, most β-lactam compounds immediately receive glucuronic acid conjugates in the process of absorption from the small intestines, become O-glucuronic acid conjugates, pass through the liver, and are excreted into the small intestine from the bile duct. These β-lactam compounds-O-glucuronic acid conjugates remain in the epithelium of the small intestine which is the site of their action, and inhibit the absorption of cholesterol (for example, M. van Heek et al., Brit. J. Pharmacol., 2000, 129, 1748, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 238, 157).

Because these previously described β-lactam compounds exhibit a cholesterol absorption effect in the small intestines by forming glucuronic acid conjugates, there have been reports that compounds in which an -O- bond is formed between a β-lactam structure and several sugars within the same molecule also have a cholesterol lowering effect (for example, W. D. Vaccaro et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 313). However, if administered orally, the -O-glycoside bonds of these compounds are easily hydrolyzed by the glycosidase present in the small intestines, and the cholesterol absorption inhibiting effect in the small intestine is expected to be weak. It is necessary to have better cholesterol absorption inhibitors that act only in the small intestines, are highly active, and that last a long time. This means that, because it is highly probably that adverse effects will occur if the compounds are absorbed by the small intestine, after the cholesterol absorption inhibiting effect has become manifest in the epithelium of the small intestine, the compounds should be eliminated as is to outside the body without absorption by the small intestine.

Focusing on the aforementioned circumstances, the present invention has the purpose of offering a serum cholesterol-lowering agent having a β-lactam structure and a C-saponin part within the same molecule that is stable in relation to hydrolysis based on acids, bases, or metabolism by glycosidase; specifically, the purpose is to offer a hybrid molecule of β-lactam and C-saponin that is useful as a serum cholesterol-lowering agent.

Disclosure of the invention

Building upon the aforementioned prior art, the present inventors thought that, by making a hybrid molecule of a β-lactam compound using C-saponin, which is useful as a sugar derivative and is stable in relation to hydrolysis based on acids, bases, or metabolism by glycosidase (for example, R. J. Lindhardt et al., Tetrahedron, 1998, 54, 9913, D. E. Levy, The Chemistry of C-Glycosides; Elsevier Science; Oxford, 1995., M. H. D. Postema, C-Glycoside Synthesis. CRC Press; Boca Raton, 1995): (1) it would be possible for the compound to remain in the epithelium of the small intestine for a long period of time because the compound is stable in relation to metabolism by the glycosidase present in the small intestine; and (2) there would be little absorption from the epithelium of the small intestine, and adverse effects would be reduced. Thus, as a result of research on new β-lactam compounds for the purpose of a novel preparation of a serum cholesterol-lowering agent, the present inventors perfected the present invention by discovering that a new β-lactam compound indicated by the General Formula (I) has a superior action to lower high cholesterol.

Specifically, the present invention is the following:

A compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by General Formula (I)

[In the formula, A_1, A_3, and A_4 are groups indicated by hydrogen atoms, halogen, C_1 to C_5 alkyl groups, C_1 to C_5 alkoxy groups, $-COOR_1$, groups indicated by the following formula (b):

(In the formula, R_1 is a hydrogen atom, C_1 to C_5 alkyl groups.), or

groups indicated by the following formula (a):

[In the formula, R_2 is a $-CH_2OH$ group, a $-CH_2OC(O)-R_1$ group, or a $-CO_2-R_1$ group; R_3 is a $-OH$ group or $-OC(O)-R_1$ group; R_4 is a $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (Here, k and l are 0 or integers of 1 or more, and k+l is an integer of 10 or less.); and R_5 expresses a bond, which is a single bond (-), -CH=CH-, $-OCH_2-$, a carbonyl group, or $-CH(OH)-$.] Any one of A_1, A_3, and A_4 must always be a group indicated by the aforementioned formula (a).

A_2 is a C_1 to C_5 alkyl chain, a C_1 to C_5 alkoxy chain, a C_1 to C_5 alkenyl chain, a C_1 to C_5 hydroxyalkyl chain, or a C_1 to C_5 carbonylalkyl chain.

n, p, q, and r represent integers of 0, 1, or 2.].

In addition, the present invention is a manufacturing method of the compound indicated by General Formula (I) or pharmaceutically permissible salts thereof. Moreover, the present invention is a serum cholesterol-lowering agent containing

the compound indicated by General Formula (I) or pharmaceutically permissible salts thereof as the active ingredient. Further, the present invention is a serum cholesterol-lowering agent that concomitantly uses the compound indicated by General Formula (I) and β-lactamase inhibitor.

Optimum form for embodying the invention

For the pharmaceutically permissible salts of the compound indicated by the General Formula (I) of the present invention, sodium salts, and calcium salts, etc may be cited as inorganic base salts, and succinic acid, maleic acid, tosylic acid, and tartaric acid, etc may be cited as organic acid salts. The compounds of the General Formula (I) may be orally administered as is, or may be made into powder, granule, tablet, or capsule preparations using well-known preparation technology. In addition, non-oral administration is also possible in the form of administration into the rectum, suppositories and injections. The dosage will vary depending on the symptoms, age, body weight, etc of the patient, but a serum cholesterol-lowering effect may be expected, for example, by administering an adult 0.01 to 1000 mg per day divided into one to several administrations. Moreover, it appears that the serum cholesterol-lowering action is enhanced by concomitant use of the compound indicated by the General Formula (I) with β-lactamase inhibitor. β-lactamase inhibitors are drugs that prevent the decomposition of the β-lactam ring by bacteria, and clavulanic acid, etc may be used.

Examples of the compound of the present invention are indicated below, but the present invention is not limited to these. The following compounds may be cited as specific compounds included in the present invention.

(1) (4S*, 3R*)-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]phenyl}-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(2) (4S*, 3R*)-4-(4-{[5S, 2S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(3) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{(4S*, 3R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidine-4-yl}phenyl)methyl]-4,5-diacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)perhydro-2H-pyran-3-yl acetate

(4) (4S*, 3R*)-4-(4-{[5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-chlorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(5) (4S*, 3R*)-4-{4-[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(6) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{(4S*, 3R*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidine-4-yl}phenyl)methyl]-4,5-diacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)perhydro-2H-pyran-3-yl acetate

(7) (4S*, 3R*)-4-(4-{[5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-methylphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(8) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{(4S*, 3R*)-1-(4-methylphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidine-4-yl}phenyl)methyl]-4,5-diacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)perhydro-2H-pyran-3-yl acetate

(9) (4S*, 3R*)-4-(4-{[5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-phenyl-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(10) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{(4S*, 3R*)-1-phenyl-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidine-4-yl}phenyl)methyl]-4,5-diacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)perhydro-2H-pyran-3-yl acetate

(11) (4S*, 3R*)-4-(4-{[5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(phenyl)propyl]azetidine-2-on

(12) (4S*, 3R*)-4-(4-{[4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-fluorophenoxy)ethyl]azetidine-2-on

(13) (3S, 2R, 4R, 5R, 6R)-2-[(4-{(4S*, 3R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-fluorophenoxy)ethyl]-2-oxoazetidine-4-yl}phenyl)methyl]-4,5-diacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)perhydro-2H-pyran-3-yl acetate

(14) (4S*, 3R*)-4-(4-{[4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-azetidine-2-on

(15) (4S*, 3R*)-4-(4-{[4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methoxy}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-fluorophenoxy)ethyl]azetidine-2-on

(16) (4S*, 3R*)-4-(4-{[4S, 5S, 2R, 3R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl-1-phenylmethyl-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-azetidine-2-on

(17) (2S, 3S, 4R, 5R, 6R)-6-[4-{(4S*, 3R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidine-4-yl}phenylmethyl]-3,4,5-trihydroxyperhydro-2H-pyran-2-carbonic acid

(18) 2-{4-[(4S*, 3R*)-4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidinyl]phenoxy}-2-methylpropionic acid ethyl ester

(19) 2-{4-[(4S*, 3R*)-4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidinyl]phenoxy}-2-methylpropionic acid

(20) 2-{4-[(4S*, 3R*)-4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl-3-[3-(4-methylphenyl)propyl]-2-oxoazetidinyl]phenoxy}-2-methylpropionic acid ethyl ester

(21) 2-{4-[(4S*, 3R*)-4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl-3-[3-(4-methylphenyl)propyl]-2-oxoazetidinyl]phenoxy}-2-methylpropionic acid

(22) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(23) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-phenylazetidine-2-on

(24) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-methylphenyl)azetidine-2-on

(25) (4S, 3R)-4-(4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(26) (4S, 3R)-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]azetidine-2-on

(27) (4S, 3R)-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-phenyl-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]azetidine-2-on

(28) (4S, 3R)-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-methylphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]azetidine-2-on

(29) 4-[(4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-2-oxoazetidinyl]benzoic acid

(30) 4-[(4S, 3R)- 4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-3-[-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-oxoazetidinyl]benzoic acid

(31) 4-[(4S, 3R)- 4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-3-[-3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidinyl]benzoic acid

(32) 3-[(2E)-3-(4-fluorophenyl)-2-propenyl] (4S, 3R)-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(33) (4S, 3R)-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]phenyl}-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on

(34) (4S, 3R)-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]phenyl}-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]azetidine-2-on

(35) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]phenyl}-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(36) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]phenyl}-1-(4-methylphenyl)azetidine-2-on

(37) (3R, 4R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]-1-phenylazetidine-2-on

(38) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(4- {[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-4-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(39) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-3-hydroxypropyl]-1-phenyl-4-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(40) (3R*, 4R*)-4-(4-{[5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl] -1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(41) 3-((3S)-3-hydroxy-3-phenylpropyl)(4S, 3R)-4-(4-{((5S,3R,4R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-phenylazetidine-2-on

(42) 4-[3-(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl](4S, 3R)-4-(4-{(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-2-oxoazetidinyl]benzoic acid ethyl ester

(43) 4-(4-{(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)(4S, 3R)-1-(4-methylphenyl)-3-[3-(4-fluorophenoxy)ethyl]-azetidine-2-on

(44) 3-(3-phenylpropyl)(4S, 3R)-4-(4-{(5S,3R,4R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl-1-phenylazetidine-2-on

(45) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]ethene}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(46) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]ethyl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(47) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]-1-propene-3-yl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(48) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]propyl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(49) 3-((3S)-{4-[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R-)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]phenyl}-3-hydroxypropyl)(4S, 3R)-1,4-bis(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(50) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methoxypropyl-3-yl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(51) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methoxy-2-propene-3-yl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(52) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]-1-butene-4-yl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(53) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]butyl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(54) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]-1-butene-5-yl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(55) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]penthyl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on

(56) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]ethyl-2-yl}phenyl-1-(phenyl)azetidine-2-on

(57) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]ethyl-2-yl}phenyl-1-(4-methylphenyl)azetidine-2-on

(58) (4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(carboxy)perhydro-2H-pyran-2-yl]ethyl-2-yl}phenyl-1-(phenyl)azetidine-2-on

Examples of the structural formulae of compounds of the present invention are indicated below in Tables 1 to 12. Further, for compounds which have specific rotation listed, either the compound was synthesized as an optically active substance, or the specific rotation was measured by optical resolution.

Table 1

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 2

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 3

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 4

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 5

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 6

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 7

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 8

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 9

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 10

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 11

1. Compound No.
2. Structural Formula

Table 12

1. Compound No.
2. Structural Formula

Examples of manufacturing the compounds indicated by General Formula (I) of the present invention are cited below.

Manufacturing Example 1

(1) Example of manufacturing a compound in which R^4 in the General Formula (I) is $-CH^2-$.

(a) Using a departure source material of the Compound (1-2) obtained by allowing a Tebbe reactant (for example, T. V. Rajanbabu et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 5458) to act on tetrabenzyl glucuronolacton (1-1), a Suzuki coupling reaction (for example, C. R. Johnson et al., Synlett, 1997, 1406) is conducted with the Compound (1-3), and then the compound indicated by the Compound (1-4) is obtained by a desilylation reaction.

[Key]
1. Tebbe reactant
2. 9-BBN(9-borabicyclo[3,3,1]nonane
3. TBAF=n-tetrabutylamoniumfloride

(b) The compound indicated by the aldehyde Compound (1-5) is obtained by oxidizing the hydroxy group of the Compound (1-4).

(c) The compound indicated by the imine Compound (1-7) is obtained by allowing the aldehyde Compound (1-5) and the amine Compound (1-6) to condense in the presence of molecular sieves and tosylic acid (TsOH).

[Key]
1. Molecular sieves

The Compound (1-8) is added to the imine Compound (1-7), and a β-lactam substance is obtained by conducting thermal reflux in the presence of a base and allowing a Staudinger reaction. Further, if using nBu_3N as the base in this reaction, a trans-β-lactam substance is obtained and if using LDA (lithium diisopropyl amide) a cis-β-lactam substance is obtained.

Moreover, by adding an asymmetric ligand, etc into the system, it is possible to obtain asymmetric β-lactam (for example, Hafez, A. M. et al., Org. Lett., 2000, 2(25), 3963-3965).

Continuing, a debenzylation reaction is conducted by a catalytic reduction, and the compound indicated by the Compound (1-9) is obtained.

[Key]
1. 1) Base, thermal reflux

(d) The Compound (1-10) is obtained by acetylation of the Compound (1-9).

[Key]
1. Acetylation reaction

(2) Example of manufacturing a compound in which R_4 in the General Formula (I) is $-CH_2-$.

The Compound (1-13) is obtained by allowing a Grignard reagent (1-12) to react on the Compound (1-11) (for example, M. F. Wong et al., J. Carbohydr. Chem., 1996, 15(6), 763, C. D. Hurd et al., J. Am. Chem. Soc, 1945, 67, 1972, H. Togo et al., Synthesis, 1998, 409). Or, the Compound (1-13) is obtained by a catalytic reaction after allowing the Grignard reagent (1-12) to react with the Compound (1-1) in the same way, or after making into an olefin either by using triethylsilylhydride to remove the hydroxide group produced, or by processing with a tosyl group or a base as a free group, such as halogen, etc. After using the Grignard reagent to allow Mg to act on the Compound (1-13), the Compound (1-14) is obtained when allowing DMF (dimethylformaldehyde) to react, or the

Compound (1-15) is obtained when allowing dry ice (CO_2) to act after the Mg has been allowed to react.

The compounds (1-14) and (1-15) are synthesis intermediates form which the General Formula (I) is obtained by following Manufacturing Example 1-(1)-(c) and (d).

Manufacturing Example 2

(1) Example of manufacturing a compound in which R_4 in the General Formula (I) is a single bond.

After allowing the Compound (2-1) to react with tetrabenzylglucuronolacton (1-1) Et_3SiH, and $BF_3 \cdot Et_2O$ are allowed to act, and the compound indicated by the Compound (2-2) is obtained. (For example, J. M. Lancelin et al., Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4833). The Compound (2-2) is a synthesis intermediate from which the General Formula (1) is obtained by following Manufacturing Example 1-(1)-(b), (c), and (d).

(2) Example of manufacturing a compound in which R_4 in the General Formula (I) is a single bond.

A Grignard reagent (2-3) is allowed to react with the Compound (1-11), to make a well-known Compound (2-4) (for example, F. Marquez et al., An. Quim., Ser. C., 1983, 79(3), 428).

(Here, X is the same as previously described.)

The methyl group of the Compound (2-4) is converted to aldehyde to become the Compound (1-14) (for example, P. S. Portoghese et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 2489).

The Compound (2-2) is obtained when using $NaBH_4$ to reduce the Compound (1-14)

Manufacturing Example 3

(1) An example of manufacturing a compound in which R_4 in the General Formula (I) is $-OCH_2-$.

(a) A Mitsunobu reaction is conducted between the Compound (3-1) and the Compound (3-2) obtained by well-known methods (for example, D. Zhai et al., J.

Am. Chem. Soc., 1988, 110, 2501., P. Allevi et al., J. Carbohydr. Chem., 1993, 12(2), 209), and the compound indicated by the Compound (3-3) is obtained.

[Key]
1. Mitsunobu reaction

(b) Using $LiAlH_4$ with Compound (3-3), the methyl ester is reduced to alcohol, and the compound indicated by the Compound (3-4) is obtained.

The Compound (3-4) is a synthesis intermediate from which the General Formula (I) is obtained by following the Manufacturing Example 1-(1)-(b), (c), and (d).

Manufacturing Example 4

Manufacturing Example of a compound in which any of A_1, A_3, or A_4 in the General Formula (I) is the following formula (b):

2-bromoisobutyric acid alkyl ester (4-2) is allowed to react on the Compound (4-1) in the presence of potassium carbonate, and the compound indicated by the Compound (4-3) is obtained by then conducting a catalytic reaction, or then using

lithium hydroxide to hydrolyze the ester part. The General Formula (I) is obtained by de-protection of the Compound (4-3).

[Key]
1. Or, then
2. (Here, R=OH)
3. De-protection
4. General Formula (I)

Manufacturing Example 5

Example of manufacturing a compound in which R_2 in the General Formula (I) is $-CO_2H$.

The Compound (5-2) when oxidizing the Compound (5-1) using TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidenyloxy, free radical).

Manufacturing Example 6

The Compound (6-3) was made by thioglycosylation of the compounds (6-1) and (6-2). After oxidizing the Compound (6-3) into a sulfone, a Ramberg-Backlund reaction (for example, P. S. Belica et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8225, and F. K. Griffin et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8179) was conducted to make the Compound (6-4). After conducting a catalytic reaction on the Compound (6-4), TBAF was allowed to act on this to make the Compound (1-4). The Compound (1-4) is the synthesis material to obtain the General Formula (I) following the Manufacturing Example 1.

Manufacturing Example 7

Example of manufacturing a compound in which R_3 in the General Formula (I) is –OH, -OC(O)R_1.

If conducting a glycosylation of the Compound (1-11) and the Compound (7-1) in the presence of a Lewis acid (for example, BF_3•Et_2O, $SnCl_4$, AgOTf-Cp_2HfCl_2, etc), after O-glycosylation, the reaction progresses to C-glycosylation, and the Compound (7-3) is obtained (for example, R. R. Schmidt et al., Synthesis, 1993, 325). The Compound (7-3) can be converted to the Compound (7-4) by further esterization of the phenolic hydroxide group part. The compounds (7-3) and (7-4) are synthesis source materials for obtaining the General Formula (I) by following the Manufacturing Examples 1 and 3.

[Key]
1. Lewis acid
2. Base

(Here, X is the same as previously described. Z represents a free group such as halogen, $-OC(O)CF_3$, $-O-C(=NH)CCl_3$, etc.)

(2) Example of manufacturing a compound in which R_3 of the General Formula (I) is –OH, $-OC(O)R_1$.

The Compound (7-7) is made by de-protecting the Compound (7-6) obtained in the same way as in Manufacturing Example 7-(1) described above. After one of the hydroxide groups of the Compound (7-7) is made into a Tf group, the Compound (7-3) is obtained by allowing carburation in the presence of carbon monoxide (for example R. E. Dolle et al., Chem. Commun., 1987, 904). The Compound (7-3) is a synthesis raw material used to obtain the General Formula (I) by following the Manufacturing Examples 1 and 3.

[Key]
1. Lewis acid
2. De-protection
3. Base

Moreover, there is also a method of using the Compound (7-11). After conducting coupling in the same way as in the Compound (1-11), the Compound (7-3) is made by conducting a haloform reaction of the acetyl group (Ac) (for example, S. Kajigaeshi et al., Synthesis, 1985, 674).

[Key]
1. Lewis acid

(3) Example of manufacturing a compound in which R_3 in the General Formula (I) is –OH, -OC(O)R_1.

The Compound (7-10) is obtained by allowing an aryl C-glycosylation reaction in relation to the Compound (7-9) as indicated in the Manufacturing Example 7-(1). The Compound (7-10) is a synthesis source material from which the General Formula (I) is obtained by following the Manufacturing Example 8.

[Key]
1. Lewis acid

(Here Z is the same as previously described.)

Manufacturing Example 8

Manufacturing method (I) as an optically active substance

(a) The Compound (8-2) is made by using a benzyl group to de-protect the hydroxide group of D-p-hydroxyphenylglycine (8-1) following the method of E. Wunsch et al. (Chem. Ber., 1985, 91, 543).

The Compound (8-3) is made by conducting a Boc reaction of the amino group in the Compound (8-2).

After making the Compound (8-4) by carborating the carbonic acid part of the Compound (8-3) following the W. W. Ogilvie et al. method (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1521), the Compound (8-5) is made by removing the Boc.

β-lactam (8-6) is made by cyclization of the Compound (8-5) obtained in this way into β-lactam following the W. W. Ogilvie et al. method (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 1521).

Moreover, the Compound (8-5) can be obtained as an optically active substance in the following manner. Specifically, the Compound (8-9) is made by allowing an optically active amino derivative (8-8) to react with the Compound (8-7) in the presence of an acid catalyst. The Compound (8-11) is made by a direct catalytic reaction of the Compound (8-9). The Compound (8-11) may also be made by first reducing the olefin part (for example, NaHB(OAc), NaBH4, etc), and then allowing a strong acid (for example, HCO_2H, Et_3SiH, etc) to react (for example, C. Cimarell et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 5557). The Compound (8-5) is made by allowing BnOH to act on the Compound (8-11) under acidic conditions, and by allowing an ester exchange reaction. The Compound (8-6) can be made from the Compound (8-5) with the same method as in the previous process.

[Key]
1. Acid catalyst
2. Reduction of olefin part
3. Strong acid or catalytic reaction
4. Catalytic reaction
5. Ester exchange reaction
6. (BnOH, acidic condition)

After allowing an N-alkylation reaction of the β-lactam Compound (8-6) following the method of Dominic M.T. Chan, et al. (Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2933), the Compound (8-12) is made by de-benzylation based on a catalytic reaction.

The Compound (8-13) is made by allowing a Suzuki reaction of the glucose derivative (1-2) with the Compound (8-12) following the method of C. R. Johnson et al. (Synlett, 1997, 1406).

After allowing LDA to act on the Compound (8-13), the Compound (8-14) is made by allowing methyl acrylate to act on this, and conducting a C-alkylation reaction.

After making the ester part of the Compound (8-14) an acid chloride, the Compound (8-16) is made following the method of E. Negishi et al. (Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5181).

After making the Compound (8-17) by de-benzylation of the Compound (8-16), the Compound (8-19) is made by an asymmetric reaction of the ketone part of the Compound (8-17) following the method of E.J. Corey et al. (J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7925).

(b) After allowing LDA to act on the Compound (8-13), the Compound (8-20) is allowed to act on this to make the Compound (8-21). The Compound (8-22) is made by a catalytic reaction of the Compound (8-21).

Further, A_1 in the General Formula (I) is a compound of the following formula (a):

and, for example, the Compound (39) can be synthesized using the following formula (8-23):

to react with the Compound (8-15) following the Manufacturing Example 8. Moreover, A_4 in the General Formula (I) is a compound of the following formula (a):

and, for example, the compound 38 can be synthesized using the following formula (8-24):

to react with the Compound (8-12) following the Manufacturing Example 8.

Moreover, the Compound (8-25) of the following formula:

can be obtained by conducting optical division based on enzymes (S. J. Faulconbridge et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2679). The Compound (8-25) is a source material of the General Formula (I) using the same method as described above based on the Suzuki coupling reaction.

Manufacturing Example 9

Manufacturing Example as an optically active substance (II)

The compound indicated by the Compound (9-3) is obtained by using the method of K. Tomioka et al. (J. Chem. Soc. Chem. Commom., 1999, 715) to condense the Compound (9-1) and the Compound (9-2). The General Formula (I) is obtained by de-protecting the Compound (9-3). Or, it is possible to obtain the Compound (9-3) via silylenol ether instead of the Compound (9-1), and attaching to the Compound (9-2) using a Lewis acid.

[Key]
1. De-protection
2. General Formula (I)

Manufacturing Example 10

Example of manufacturing as an optically active substance (III)

The compound indicated by the Compound (9-3) is obtained by condensing the compounds (10-1) and (9-2) using the method of E.J. Corey et al. (Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5287). The General Formula (I) is obtained by de-protecting the Compound (9-3)

[Key]
1. De-protection
2. General Formula (I)

Manufacturing Example 11

Example of manufacturing as an optically active substance (IV)

The Compound (11-3) is made by forming an amide bond between (R)-(+)-2,10-camphor sultam (11-1) and the acid chloride Compound (11-2). The Compound (11-5) is made by using a Lewis acid such as $TiCl_4$, $BF_3 \cdot OEt_2$, etc to conduct an addition reaction of the Compound (11-3) to the imide Compound (11-4). The β-lactam Compound (11-6) is obtained by allowing BSA to react with the Compound (11-5), and then allowing TBAF (n-tetrabutyl ammonium fluoride) to act.

The Compound (8-15) can be obtained from the Compound (11-6) using the same method as in Manufacturing Example 8.

(11-6) is a synthesis source material to obtain the General Formula (I) following the Manufacturing Example 8. Moreover, when using the Compound (11-7) instead of the Compound (11-4), the Compound (11-8) is obtained corresponding to the Compound (11-6) by using the same methods.

The Compound (11-9) can be obtained using the same method as in the Manufacturing Example 7 in relation to the Compound (11-8)

[Key]
1. Lewis acid

The Compound (11-9) thus obtained is a synthesis source material to obtain the General Formula (I) following the Manufacturing Example 8.

Manufacturing Example 12

Using the Compound (12-1) obtained by following the method of the cited literature (Masataka Yokoyama et al., Synthesis, 1998, 409) in relation to the Compound (11-6), the Compound (12-2) is obtained by conducting a Heck reaction (for example, R. F. Heck et al., J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5518). The Compound (12-2) is a synthesis source material to obtain General Formula (I) following the Manufacturing Example 8.

Moreover, the Compound (12-3) is obtained by conducting a catalytic reaction of the Compound (12-2). The Compound (12-3) thus obtained is a synthesis source material to obtain General Formula (I) following the Manufacturing Example 8.

Manufacturing Example 13

The Compound (13-2) is obtained by using the Compound (13-1) (R_6 is –Me, -Br, -CH_2OTBS), and conducting C-glycosylation (for example, K. C, Nicolaou et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1984, 1153) on the Compound (1-11) in the presence of a Lewis acid (BF_3•OEt_2, $ZnCl_2$, AgOTf, etc). After converting the R_6 of the Compound (13-2) to aldehyde in the same way as in Manufacturing Example 1-(1)-(6), Manufacturing Example 1-(2), or Manufacturing Example 2-(2), this becomes a synthesis source material to obtain the General Formula (I) following the Manufacturing Example 1.

[Key]
1. Lewis Acid

Manufacturing Example 14

After conducting a coupling reaction such as a Suzuki coupling reaction or a Grignard reaction between the Compound (14-1) and Compound (14-2) (Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 4415), or after conducting alkylation in the presence of a base, the Compound (14-3) is obtained by de-protection.

[Key]
1. (1) Coupling
2. (2) De-protection

Manufacturing Example 15

After using an organic metal reagent (Grignard reagent, organic zinc reagent, etc) to convert the Compound (15-2) obtained by reducing and halogenating the Compound (15-1) synthesized following the method of Dheilly L. (Carbohydr. Res., 1992, 224, 301), the Compound (15-4) is obtained by coupling with the Compound (15-3) in the presence of a catalyst such as palladium, or nickel complex, and then by conducting a cyclization reaction.

[Key]
1. 1) Reduction
2. 2) Halogenation
3. Cyclization

Manufacturing Example 16

It is possible to obtain the Compound (16-1) by using a Heck reaction to couple the Compound (12-1) and the Compound (15-3) in the same way as in the Manufacturing Example 12. It is possible to convert the Compound (16-1) to the General Formula (I) following the Manufacturing Example 17.

Manufacturing Example 17

Lithium hydroxide, etc is used to remove the camphor sultam in the Compound (17-1) making the Compound (17-2) (the camphor sultam can be recovered and reused). Then, the General Formula (I) is obtained either by allowing this Compound (17-2) to react in a non-solvent such as phosphorus oxychloride, or in a solvent such as methylene chloride or dichloroethane, or by allowing the

Compound (17-2) to react in a solvent such as methylene chloride or DMF with a reducing agent such as DCC (1,3-dicyclohexylcarbodiimide), or DEPC (diethylphosphorylcyanide) in the presence of a base. Moreover, the General Formula (I) can be obtained through cyclization by processing in a base such as a sodium hydroxide aqueous solution either after allowing the Compound (17-2) to react with $(PyS)_2$ or to a delayed luminescence reagent such as DEAD (diethylazodicarboxylate) or DIAD (diisopropylazodicarboxylate) in the presence of Bu_3P or Ph_3P, or after allowing to react with 2,6-dichlorobenzoyl chloride, or 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride in the presence of a base such as NaH.

[Key]
1. Cyclization
2. General Formula (I)

Or, after esterifying the Compound (17-2) to make the Compound (17-3), the General Formula (I) is obtained either by allowing the Compound (17-3) to react with a base such as LDA, LiHMDS (lithium bis(trimethylsilyl)amide)), NaHMDS (sodium bis(trimethylsilyl)amide)), NaH, or t-BuOK in a solvent such as THF; or by allowing a Grignard reagent such as EtMgBr, or t-BuMgBr to act on the Compound (17-3). The General Formula (I) can also be obtained by conducting the same reaction on the Compound (17-1).

[Key]
1.Esterification
2. Cyclization
3. General Formula (I)
4. (R_7 expresses Me, Et.)

Manufacturing Example 18

After making the Compound (18-2) either by conducting an oxide reaction of the Compound (18-1) using selenium dioxide, etc, or by using an oxidation method such as $Pd(OAc)_2$-benzoquinone-perchloric acid on the Compound (18-4), the Compound (18-3) is obtained by conducting an asymmetric reduction of the ketone part in the same way as in the Manufacturing Example 8. Moreover, the Compound (18-3) can be obtained by conducting hydroboration on the Compound (18-4), and a stereo selective reaction can be conducted using an asymmetric borane reducing agent, etc.

[Key]
1. Oxidation
2. Asymmetric reduction
3. Oxidation

Manufacturing Example 19

The Compound (19-2) is obtained by the asymmetric reduction of the Compound (19-1) (for example, a method using a transition metallic complex: R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5856). The Compound (19-3) is made either by converting the hydroxide group of the Compound (19-2) to a free group and then conducting a cyclization reaction, or by allowing a direct delayed luminescence reaction of the hydroxide group. The Compound (19-4) is obtained by conducting a Heck reaction on the Compound (19-3) with the Compound (12-1), and then conducting a catalytic reaction on the double bond produced. Or, the Compound (19-4) is obtained by conducting a Negishi reaction with the Compound (19-5) (for example, T. Hayashi et al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 158-163; A. Saiga et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 4629-4632; C. Dai et al., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2719-2724). The Compound (19-4) is source

material to obtain the General Formula (I) following the Manufacturing Example 8.

[Key]
1. Catalytic asymmetric reduction
2. β-lactamization
3. Pd catalyst
4. Pd catalyst or Ni catalyst
5. (R_7 is a –OAc group or –OBn group.)

Manufacturing Example 20

The Compound (20-2) is made by an asymmetric reduction of the imine (20-1) following the Manufacturing Example 19. After making the corresponding carbonate by hydrolyzing the ester part of the Compound (20-2), the Compound (19-3) is obtained by using a condensing agent to make a β-lactam (for example DCC). The Compound (19-3) may also be obtained by making a β-lactam of the Compound (20-2) (for example, EtMgBr). The Compound (19-3) is a source material to obtain the General Formula (I) following the Manufacturing Example 19.

[Key]
1. Asymmetric reduction
2. Hydrolysis of the ester group
3. β-lactamization

Manufacturing Example 21

After allowing a base to act on the Compound (19-1), the Compound (21-2) is made by adding the Compound (21-1). The Compound (21-5) is made either by making the Compound (21-4) by asymmetric reduction of the Compound (21-2), or by allowing the Compound (21-3) to act on the Compound (21-2). The Compound (21-6) is obtained by allowing the Compound (21-3) to act on the Compound (21-4). Then, after making the Compound (21-8) by coupling the Compound (21-6) and the sugar part (12-1[sic] or 19-5), β-lactam (21-10) is obtained. On the other hand, after making the Compound (21-7) by asymmetric reduction of the Compound (21-5), the Compound (21-9) is made by coupling with the sugar part. The Compound (21-10) is obtained by making a β-lactam of the Compound (21-9). The Compound (20-10) obtained in this way is a source material for the General Formula (I).

[Key]
1. Base
2. Asymmetric reduction
3. β-lactamization

Further, A_1, A_2, A_4, R_3, R_4, p, q, r, and Z in the chemical formulae indicated in Manufacturing Examples 1 to 21 are the same as previously described, and R_6 is either $-CH=CH_2$, or $-CH_2OH$. k is an integer of one or more, l is zero or an integer of one or more, and k+l is an integer of ten or less.

Test example

An example of a pharmacological test of the serum cholesterol lowering action on hamsters is cited below.

Lipid-lowering action in cholesterol-feed-loaded hamsters

Hamsters were divided into groups of three, and were given feed containing 0.5% cholesterol (CE-2, CLEA Japan) for four days. The test compounds were orally administered by forced feeding once per day at the same time as beginning the cholesterol loading. 0.2 mL corn oil per 100 g body weight only (control group) or a solution of the test compound in corn oil was administered. Twenty hours after the final administration, blood was sampled from the abdominal aorta under mild ether anesthesia, and serum was isolated. The serum total cholesterol was measured using the cholesterol E-test Wako (Wako Pharmaceuticals). The results of the test compound are indicated by the control percentage (%) in relation to the increase portion of serum cholesterol concentration based on high cholesterol loading. Further, the pharmacological action of the compounds listed under light rotation in Tables 1 to 12 were measured as optically active substances. Those results are indicated in the following table. The numbers in Table 13 represent the change percentage (%) in relation to the control group, and therefore the negative numbers indicate positive cholesterol lowering action.

Table 13

Compound No.	Test Compound (mg/kg)	No. of days of administration (days)	Serum cholesterol change percentage (%)
2	3	7	-120
13	20	4	-28
15	20	4	-21
23	3	7	-177
24	3	7	-156
28	3	7	-130
33	3	4	-67
38	10	4	-2
45	3	4	-136
46	3	4	-147
49	10	4	-55
56	0.3	4	-84
57	0.3	4	-81

(Biological stability tests)

In order to confirm the stability of the C-glycosides, the method of Mark von Itzstei et al. (Org. Lett., 1999, 1, 443-446) was followed using a C-aryl substance (A) and an O-aryl substance (B) to compare the biological stability in relation to group glycosidase, specifically α-N-acetyl-D-galactosaminidase.

[Key]

1. α-N-acetylgalactosaminidase
2. α-N-acetylgalactosaminidase

Enzyme: α-N-acetyl-D-galactosaminidase manufactured by Yariika 0.32 units (0.5 m sodium citrate buffer solution containing 1.69 unit/m 10.1% BSA)

Solvent: citric acid buffer solution (pD=3) 0.6 mL

Temperature: 35° C

Procedures: Two milligrams of standard substance were weighed and placed in an NMR sampling tube, and 0.6 mL of sodium citrate buffer solution and 0.32 units of enzyme were added. This was left to stand at 35° C, and the NMR was measured at six time intervals.

The basic substance residual percentage (%) of the results of these tests are indicated in the following Table 14.

Table 14

Time / Standard substance	2	4	6	8	10	12	18	24
B	89	79	68	57	50	45	40	22
A	100	100	100	100	100	100	100	100

As is clear from this table, in contrast to the rapid hydrolysis and decomposition of 78% of the O-aryl substance (B) used as a comparison in 24 hours, it was confirmed, as predicted, that the C-aryl substance (A), which aims for metabolic stability and converts ether bonds to carbon-carbon bonds, was unaffected by the enzymes, and that no decomposition products were created at all in the following 24 hours.

Embodiments

The present invention is explained in further detail using embodiments, but the present invention is in no way limited by these embodiments.

Embodiment 1

4-(4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl) (4S*, 3R*)–1·(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azentidine-2-on (Compound (2))

Reference Example 1-a: Synthesis of Compound (1-4)

9-BBN (50 mL, 0.5 M THF solution) was added to a THF solution (70 mL) of the Compound (1-2) (5.37 g), and thermal reflux was conducted for five hours.

The reaction solution was cooled to room temperature and K_3PO_4 (10 mL, 3 M aqueous solution) was added and agitated for 15 minutes. Then a DMF solution (100 mL) of 4-(t-butyldimethylsilyloxymethyl)bromobenzene (3.01 g) and $PdCl_2$ (dppf) (0.73 g) was added and agitated for 18 hours. The organic layer was rinsed with saturated saline solution, and dried with Glauber's salt. After removing the organic solvents, TBAF (15 mL, 1.0 M THF solution) was added and agitated for three hours. The organic layer was extracted using ethyl ester acetate, and then this was rinsed with saturated saline solution, and dried with Glauber's salt. After removing the organic layer, this was purified using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate: hexane=1:2, and 3.58 g of the Compound (1-4) was obtained in two runs (yield 56%).

Mass (ESI) m/z:	662 $(M+H_2O)^+$
IR (KBr):	3430 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.71 (dd, J= 8.8, 13.2 Hz), 3.13 (dd, J= 2.4, 14.2 Hz), 3.32 to 3.36 (m, 2H), 3.45 to 3.50 (m, 1H), 3.60 to 3.74 (m, 4H), 4.48 to 4.68 (m, 6H), 4.80 to 4.95 (m, 4H), 7.18 to 7.37 (m, 24H)

Reference Example 1-b: synthesis of the Compound (1-5)

MnO_2 (9.65 g) was added to a chloroform solution (22.0 mL) of the Compound (1-4) (3.6 g), and thermal reflux was conducted for two hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and passed through a sieve using celite. Enrichment under reduced pressure was conducted, and 3.46 g (yield 97%) of the Compound (1-5) was obtained as a colorless crystal.

Mass (ESI) m/z:	660 $(M+H_2O)^+$
IR (KBr):	1692 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.77 (dd, J= 8.8, 14.2 Hz), 3.16 to 3.20 (m, 1H), 3.32 to 3.36 (m, 2H), 3.49 (dt, J= 2.0, 9.3 Hz), 3.61 to 3.66 (m, 3H), 3.72 (t, J= 8.8 Hz), 4.46 to 4.67 (m, 4H), 4.81 to 4.97 (m, 4H), 7.18 to 7.41 (m, 22H), 7.74 (d, J= 8.3 Hz), 9.95 (S, 1H)

Synthesis of Compound (2)

(I) Molecular sieve (3.46 g), tosylic acid (catalytic volume), and P-fluroanaline (0.61 mL) were added to a toluene solution (54.0 mL) of the Compound (1-5) (3.46 g), and thermal reflux was conducted for 1.5 hours. The insoluble substance was removed by sieve, the filter solution was enriched, and the following reaction was used.

(II) nBu_3N (5.1 mL) was added to a toluene solution of the compound obtained in (I). 5-(4-fluorophenyl)penthane acid chloride (1.16 g) was added, and after conducting thermal reflux for 15 hours, 1N HCl solution (15 mL) was added and agitated for 15 minutes. The organic layer was rinsed with saturated sodium bicarbonate water and saturated saline solution, dried with Glauber's salt and the organic layer was enriched under reduced pressure. The residue was used in the following reaction.

(III) 10% Pd-C (200 mg) was added to a mixed solution of MeOH: THF = 5 mL : 1 mL in the compound obtained in (II), and this was agitated for five hours at room temperature under hydrogen gas flow. This was filtered using celite, the filter solution was enriched, and 64 mg (yield 26%) of the Compound (2) was obtained by purifying using silica gel column chromatography (chloroform: methanol = 10 : 1).

Mass (ESI) m/z:	554 $(M+H_2O)^+$
IR (KBr):	3376, 1737, 1503, 1218 cm^{-1}
^{1}H-NMR (CD_3OD):	1.82 to 1.98 (m, 4H), 2.65 to 2.78 (m, 3H), 3.09 to 3.39 (m, 7H), 3.64 (dd, J= 5.4, 12.2 Hz), 3.77 to 3.81 (m, 1H), 4.94 to 4.98 (m, 1H), 6.98 to 7.05 (m, 4H), 7.18 to 7.22 (m, 2H), 7.30 to 7.33 (m, 4H), 7.38 (d, J= 7.8 Hz, 2H)

Embodiment 2

4-(4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)-perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl) (4S*, 3R*)–1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azentidine-2-on (Compound (3))

Et_3N (0.77 mL), acetate anhydride (0.49 mL), and DMAP (catalytic volume) were added to a methylene chloride (11.0 mL) solution of the Compound (2) (600 mg), and this was agitated for 16 hours at room temperature. The organic layer was rinsed with saturated saline solution, and dried with Glauber's salt. After removal of the organic solvent, 600 mg of the Compound (3) (yield 77%) was obtained by purifying using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : hexane = 1 : 2).

Mass (ESI) m/z:	722 $(M+H)^+$
IR (KBr):	1749, 1506, 1380, 1221, 1029 cm^{-1}
^1H-NMR ($CDCl_3$):	1.82 to 1.84 (m, 4H), 1.93 (S, 3H), 1.97 (S, 1.5H), 1.98 (S, 1.5H), 1.99 (S, 1.5H), 2.00 (S, 1.5H), 2.02 (S, 3H), 2.61 to 2.64 (m, 2H), 2.79 to 2.82 (m, 2H), 3.07 to 3.08 (m, 1H), 3.56 to 3.69 (m, 2H), 4.02 to 4.23 (m, 2H), 4.58 (d, J= 2.4 Hz), 4.89 to 4.95 (m, 1H), 5.03 (t, J= 9.3 Hz), 5.17 (t, J= 9.3 Hz), 6.90 to 7.007 (m, 4H), 7.08 to 7.12 (m, 2H), 7.18 to 7.24 (m, 6H)

Reference Example 2: Synthesis of the Compound (2-2)

4-(2,3,4,6-tetra-o-benzyl-β-D-glucopyranosyl)benzyl alcohol (Compound (2-2))

The Compound (XI) produced by allowing nBuLi (10 mL, 1.57 M hexane solution) to act on p-(tert-butyldiphenylsyloxylmethyl)-bromobenzine (6.66 g) at –78° C, was titrated into tetrabenzylglucuronolactam (I) (7.31 g) at –78° C after agitating for two hours, the organic layer was extracted using ethyl ester acetate, rinsed with saturated saline solution, and dried with Glauber's salt. The solvent was removed under pressure reduction, and the residue was used in the following reaction.

The compound obtained was dissolved in methylene chloride (26 mL), Et_3SiH (0.82 mL), and $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.33 mL) were added at –50° C, and this was agitated for 1.5 hours. Saturated sodium bicarbonate water was added, and after agitating for one hour, the organic layer was removed with diethyl ether, rinsed with saturated saline solution, and dried with Glauber's salt. This was purified using silica gel column chromatography (ethyl acetate : hexane = 1 : 3), and 1.48 mg of the Compound (2-2) (yield 15%) was obtained.

IR (KBr):	3388, 1452, 1362, 1210, 1068, 1026 cm^{-1}
^1H-NMR ($CDCl_3$):	3.49 to 3.81 (m, 4H), 4.04 to 4.96 (m, 13H), 6.92 to 6.95 (m, 2H), 7.09 to 7.76 (m, 2H)

Reference Example 3-a: Synthesis of the Compound (3-a)

4-(2,3,4,6-tetra-o-benzyl-β-D-glucopyranosyl)methoxybenzoic acid methyl ester (Compound (3-a))

DIAD (0.3 mL) was added to a THF (5.0 mL) solution of the Compound (3-1) (555 mg), methyl-p-hydroxybenzoate (153 mg), and PPh_3 (394 mg), and was agitated for 22 hours. This was enriched under pressure reduction; the residue was purified using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : hexane = 1 : 3), and 180 mg of the Compound (3-a) (yield 26%) was obtained.

IR (neat): 1713, 1605, 1434, 1359, 1248, 1164 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.49 to 3.77 (m, 7H), 3.89 (s, 3H), 4.07 to 4.11 (m, 1H), 4.19 to 4.22 (m, 1H), 4.51 to 4.60 (m, 4H), 4.82 to 4.89 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.87 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.15 to 7.36 (m, 20H), 7.96 (d, J= 8.8 Hz, 2H)

Reference Example 3-b: synthesis of the Compound (3-b)

4-(2,3,4,6-tetra-o-benzyl-β-D-glucopyranosyl)methoxybenzyl alcohol (Compound (3-b))

An ether (5 mL) solution of the Compound (3-a) (180 mg) was added to an ether (5 mL) solution of $LiAlH_4$ (10 mg) at 0° C. After agitating at room temperature for 15 minutes, water (2.0 mL), and 15% sodium hydroxide aqueous solution (0.5 mL) were added. After celite filtering, the filter solution was enriched. The residue was purified using silica gel column chromatography (ether ester acetate : hexane = 1 : 1), and 160 mg of the Compound (3-b) was obtained (yield 93%).

Mass (ESI) m/z: 684 $(M+H+Na)^+$
IR (neat): 3442 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.56 (s, 1H), 3.49 to 3.53 (m, 1H), 3.60 to 3.77 (m, 6H), 4.08 to 4.12 (m, 1H), 4.20 to 4.23 (m, 1H), 4.52 to 4.61 (m, 6H), 4.85 (ABq, J= 11.2 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.88 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.15 to 7.36 (m, 22H)

Reference Example 3-c: synthesis of the Compound (1-14)

4-(2,3,4,6-tetra-o-benzyl-β-D-glucopyranosyl)benzaldehyde (Compound (1-14))

(I) 0.9 g of NBS and 0.05 g of benzoylperoxide were added to 3 mL of a carbontetrachloride solution with 0.3 g of 4-(2,3,4,6-tetra-o-benzyl-β-D-glucopyranosyl)toluene, and thermal reflux was conducted for two hours. The reaction solution was cooled, 30 mL of diethyl ether was added, crystals were filtered out, and the filter solution was enriched. This was purified using silica gel column chromatography (ether ester acetate : hexane = 1 : 8).

(II) $NaHCO_3$ (45 mg) was added to a DMSO (3 mL) solution of the bromo substance (224 mg) obtained from (I), and this was agitated for one hour at room temperature, and four hours at 100° C. After extracting the reaction solution using ethyl ester acetate (30 mL), and after rinsing the organic layer with saturated saline solution, this was dried using sodium sulfate anhydride. When removing the solvent, the Compound (1-14) was obtained as a brown oily substance at a yield of 26% (two processing runs).

Mass (m/e): 436 (M^+), 394, 307, 273, 245, 214, 163, 135, 105, 77, 51, (BP)
IR (neat): 2914, 1641, 1437, 1257, 1017, 954, 708 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)
δ: 1.96, 1.97, 2.06 (12H, eaeh, s), 3.75 – 5.40 (7H, m), 7.96, 8.02 (4H, ABq),10.06 (1H, s)

Embodiment 3

2-(4-[4-{(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)(4S*, 3R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-oxoazetidinyl)phenoxy-2-methylpropanoic acid (Compound (19))

(I) Ethyl 2-bromoisobutyrate (0.77 mL), and potassium carbonate (0.97 g) were added to an acetone (22.0 mL) solution of the Compound (4-4) (3.19 g), and thermal reflux was conducted for 40 hours. After cooling to room temperature, this was filtered, and the filter solution was enriched. The residue was purified using silica gel column chromatography (ethyl butyrate : hexane = 1 : 3).

(II) The compound obtained in (I) (2.93 g) was dissolved in an ethanol - tetrahydrofuran mixed solution (1 : 1, 40 mL). 10% Pd-C (0.3 g) was added, and agitated for three hours at room temperature under hydrogen gas flow. After celite filtering and enrichment of the filter solution, this was purified using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 10 : 1), and the compound 18 (1.21 g, 51.8% (two runs)) was obtained.

Lithium hydroxide (50 mg) was added to a tetrahydrofuran-water mixed solution (5 : 1, 3 mL) of the Compound (18) (400 mg), and was agitated for eight hours at room temperature. After adjusting the pH to approximately 3, the organic layer was extracted using ethyl acetate. The organic layer was rinsed with saturated saline solution, and dried with Glauber's salt. The organic solvent was removed, and when purifying using silica gel column chromatography (chloroform :

methanol = 5 : 1), 377 mg of the Compound (19) (yield 51% (3 runs)) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	636 $(M-H)^-$
IR (KBr):	3400, 1722, 1503 cm^{-1}
^{1}H-NMR (CD_3OD):	1.53 (s, 6H), 1.81 to 1.95 (m, 4H), 2.65 to 2.68 (m, 2H), 2.72 to 2.78 (m, 1H), 3.09 to 3.41 (m, 7H), 3.62 to 3.66 (m, 1H), 3.77 to 3.82 (m, 1 H), 4.81 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 6.97 to 7.02 (m, 2H), 7.18 to 7.22 (m, 4H), 7.30 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 8.3 Hz, 2H)

Embodiment 4

6-[(4-{(2S*, 3S*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-4-oxoazetidine-2-yl}(2S, 3S, 4R, 5R, 6R)- 3,4,5-trihydroxyperhydro-2H-pyran-2-carboxilic acid (Compound (17))

Saturated sodium bicarbonate water (6.6 mL) and NaOCl (6.6 mL) were added to an acetone nitryl (6.6 mL) solution of the Compound (2) (300 mg), TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, free radical) (10 mg), and KBr (10 mg), and this was agitated for three hours at room temperature. The organic layer was extracted using ethyl ester acetate. The organic layer was rinsed with saturated saline solution, and dried with Glauber's salt. After removing the organic solvent, this was purified using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 10: 1), and 90 mg of the Compound (17) (yield 29.4%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	566 $(M-H)^-$
IR (KBr):	3388, 1737, 1509 cm^{-1}

^{1}H-NMR (CD_3OD): 1.82 to 1.97 (m, 4H), 2.65 to 2.68 (m, 2H), 2.71 to 2.79 (m, 1H), 3.12 to 3.24 (m, 3H), 3.34 to 3.52 (m, 3H), 3.62 to 3.68 (m, 1H), 4.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.98 to 7.05 (m, 4H), 7.18 to 7.21 (m, 2H), 7.29 to 7.37 (m, 6H)

Reference Example 4-a: Synthesis of the Compound (8-2)

D-p-benzyloxyphenylglycyl (Compound (8-2))

An aqueous solution of $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (12.5 g) and 100 mL of water was added to 50 mL of a 2N-NaOH aqueous solution with 16.7 g of D-p-hydroxyphenylglycyl (8-1) and agitated for one hour at 60° C. The reaction solution was cooled to room temperature and 50 mL of 2N-NaOH aqueous solution, 50 mL of methanol, and 13.0 mL of benzyl bromide were added and agitated for 20 hours at room temperature. After filtering the precipitate, and rinsing with water and acetone, 300 mL of 1N-HCl aqueous solution was added and agitated for one hour at room temperature. When filtering the precipitate, rinsing with water and acetone, and drying, 13.18 g of the Compound (8-2) (yield 51.3%) was obtained.

Mass m/z: 212 $(M-45)^+$, 122, 91(base), 65
IR (KBr): 3022, 1587, 1509, 1389, 1248, 1008 cm^{-1}
^{1}H-NMR (CD_3OD): 5.07 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.34 to 7.48 (m, 5H), 7.45 (d, J=6.8 Hz, 2H)

Reference Example 4-b: Synthesis of the Compound (8-3)

D-p-benzyloxyphenyl-N-(t-butoxycarbonyl)glycine (Compound (8-3))

Triethylamine (16.4 mL) and (Boc) 2O (13.5 mL) were added to a THF-water (140 mL) suspension of 12.53 g of the Compound (8-2) while icing, and this was agitated for four hours at room temperature. The THF was removed under pressure reduction and the residue aqueous layer was adjusted to pH 4 using 10% citrate aqueous solution. The ethyl ester acetate (100 mL x 3) was extracted; the extracted solution was rinsed with water (100 mL x 3) and saturated saline solution (100 mL x 1), and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvent was removed, and 17.4 g (assayed) of the Compound (8-3) was obtained.

Mass m/z:	357 (M^+), 331, 301,283, 256, 212, 148, 120, 91(base)
IR (KBr):	3298, 2968, 1791, 1656, 1608, 1506, 1452, 1392, 1242, 1161 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	1.23 (s, 9H), 5.05 (bs, 3H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.32 to 7.41 (m, 8H)

Reference Example 4-c: Synthesis of the Compound (8-4)

(3S)-3-[4-(benzyloxy)phenyl]-3-[(t-butoxy)carbonylamino]propionic acid benzyl ester (Compound (8-4))

Triethylamine (5.9 mL), and isobutylchlorformate (5.8 mL) were added to a THF (80 mL) solution of 14.4 g of the Compound (8-3) while icing, and after agitating for 40 minutes, CH_2N_2/Et_2O (prepared from N, N-dimethylnitrosourea (30 g), Et_2O (100 mL) and 40% KOH aqueous solution (100 mL)) were added and agitated for 1.5 hours. After using AcOH to decompose the excess diasomethane, and after dissolving everything by adding ether (100 mL) and water (100 mL), this was

separated at the ether layer, rinsed with saturated sodium bicarbonate water (100 mL x 2) and saturated saline (100 mL x 1), and dried using sodium sulfate anhydride. After the solvent was removed, and the residue was dissolved in THF: water (80 mL : 15 mL) solution, a solution of 8.3 mL of triethylamine with 0.93 g of silver benzoate was added and agitated for two hours at room temperature. The reaction solution was diluted with ether (100 mL), rinsed with 10% HCl aqueous solution (50 mL x 2), water (100 mL x 4) and saturated saline solution (50 mL x 1), and dried using sodium sulfate anhydride. After removing the solvents and dissolving the residue with acetonytryl (80 mL), 7.0 mL of DBU, and 5.7 mL of benzyl bromide were added and agitated for four hours at room temperature. The reaction solution was diluted with ethyl ester acetate (100 mL), rinsed with 10% citrate aqueous solution (50 mL x 2), saturated sodium bicarbonate water (100 mL x 1) and saturated saline solution (100 mL x 1), and dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1 : 2), 10.35 g of the Compound (8-4) (yield 55.7%) was obtained.

Mass m/z:	461 (M^+), 404, 360, 314, 270, 212, 180, 121, 91, 57(base)
IR (KBr):	3394, 2956, 1731, 1689, 1500, 1290, 1224, 1149 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	1.51 (s, 9H), 2.89 to 3.12 (m, 2H), 5.10 (s, 4H), 5.09 to 5.13 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.30 to 7.54 (m, 12H)

Reference Example 4-d: Synthesis of the Compound (8-5)

(3S)-3-amino-3-[4-(benzyloxy)phenyl]propionic acid benzyl ester hydrochloride (Compound (8-5))

Ten milliliters of a 17% ethanol chloride solution was added to an ethyl ester acetate (30 mL) solution of the Compound (8-4) (3.00 g) and agitated for three hours. The reaction solution was removed, (ethyl ester acetate : N-hexane = 1 : 4) was added to the residue, and when filtering and drying after crystallization, 2.46 g of the Compound (8-5) (yield 95.2%) was obtained.

Mass m/z:	361 $(M-36.5)^+$, 344, 270, 147, 121, 91(base), 65
IR (KBr):	3016, 2908, 1725, 1581, 1512, 1299, 1245, 1185 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.05 (dd, J=6.4 Hz, 18.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=6.4 Hz, 16.8 Hz, 1H), 4.64 to 4.65 (m, 1H), 4.94 to 5.03 (m, 4H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.15 to 7.41 (m, 12H), 8.77 to 8.78 (m, 3H)

Reference Example 4-e: synthesis of the Compound (8-6)

(4S)-4 -[4-(benzyloxy)phenyl]azetidine-2-on (Compound (8-6))

Water (15 mL) was added to an ethyl ester acetate suspension solution of the Compound (8-5) (6.48 g), and made into an alkali using 1M-K_2CO_3 aqueous solution. Extracting with ethyl ester acetate (30 mL x 2), the extraction solution was rinsed with saturated saline solution (50 mL x 1), and dried with sodium sulfate anhydride. The solvents were removed; the residue was dissolved in 60 mL of benzene. 3.6 mL of triethylamine and 2.7 mL of trimethylsilylchloride were added and agitated for 14 hours at room temperature. After celite filtering of the reaction solution and removal of the filter solution, the residue was dissolved in 65 mL of ether, 10.7 mL of 2M-t-butyl magnesium chloride - ether was added while icing and was agitated for 18 hours at room temperature. The reaction solution was iced, saturated ammonium chloride aqueous solution (50 mL), ethyl ester acetate (50 mL), and 10% HCl aqueous solution (50 mL) were added and agitated for one hour at room temperature. The organic layer was separated, and the water layer was further extracted using ethyl ester acetate (50 mL x 1). The combined organic layer was rinsed with water (50 mL x 1), saturated sodium bicarbonate water (50 mL x 1) and saturated saline solution (50 mL x 1), and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed; the residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform : acetone = 10 : 1), and after rinsing the crystals obtained using ethyl ester acetate : hexane, 2.50 g of the Compound (8-6) (yield 60.7%) was obtained when drying.

Mass m/z: 253 (M^+), 162, 91(base), 65
IR (KBr): 3184, 1749, 1698, 1540, 1410, 1248, 1100 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.84 to 2.88 (ddd, J=1.0 Hz, 2.4 Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.39 to 3.44 (ddd, J=2.4 Hz, 5.4 Hz, 14.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=4.9 Hz, 14.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.09 (bs, 1H), 6.97 (dd, J=2.9 Hz, 7.8 Hz, 2H), 7.28 to 7.44 (m, 7H)

Reference Example 4-f: synthesis of the Compound (8-26)

(4S)-4 -[4-(benzyloxy)phenyl] -1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on (Compound (8-26))

Triethylamine (0.8 mL), 4-fluorophenylboronic acid (1.11 g), and 0.75 g of copper (II) acetate were added to a methylene chloride (10 mL) solution of the Compound (8-6) (1.00 g), and reflux was conducted for 48 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and the methylene chloride was removed. The residue was dissolved in ethyl ester acetate (50 mL), and water (50 mL), and the ethyl ester acetate layer was separated. The water layer was further extracted using ethyl ester acetate (50 mL x 3), the combined ethyl ester acetate layers were rinsed with water (50 mL x 1), 10% HCl aqueous solution (50 mL), saturated sodium bicarbonate water (50 mL x 1), and saturated saline solution (50 mL x1), and was dried with sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and after purifying the residue using silica gel column chromatography (benzene : ether = 12:1) and rinsing the residue obtained with ethyl ester acetate : hexane, 1.06 g of the Compound (8-26) (yield 77.3%) was obtained upon drying.

Mass m/z:	347 (M^+), 256, 210, 137, 91 (base), 65
IR (KBr):	1731, 1620, 1506, 1380, 1242 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.93 (dd, J=3.0 Hz, 15.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=5.4 Hz, 15.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J=2.4 Hz, 5.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.90 to 6.99 (m, 4H), 7.24 to 7.43 (m, 9H)

Reference Example 4-g: Synthesis of the Compound (8-27)

(4S)-1-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxyphenyl) azetidine-2-on (Compound (8-27))

0.20 g of 5% palladium-carbon was added to an ethyl ester acetate-methanol (50 mL) solution of the Compound (8-26) (2.00 g), and was agitated for nine hours at room temperature in an H_2 gas atmosphere. After the reaction solution was celite filtered and the filter solution removed, the residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform : acetone = 10:1) and 1.36 g of the Compound (8-27) (yield 91.9%) was obtained.

Mass m/z:	257 (M^+), 214, 210 (base), 91, 58
IR (KBr):	3106, 1707, 1620, 1503, 1453, 1383, 1257, 1218 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.93 (dd, J=2.4 Hz, 15.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=5.9 Hz, 15.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=2.9 Hz, 5.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.93 (s, J=8.8 Hz, 2 H), 7.23 to 7.27 (m, 4H)

Reference Example 4-h: Synthesis of the Compound (8-28)

4-[(2S)-1-(4-fluorophenyl)-4- oxoazetidine-2-yl]phenyltrifluoromethane sulfonate (Compound (8-28))

0.12 mL of pyridine, and 0.26 mL of trifluoromethane sulfonate anhydride were added to a suspension of the Compound (8-27) (0.35 g) in 10 mL of methylene chloride while icing, and the reaction solution was agitated for one hour. The reaction solution was poured into ice water (20 mL), and extraction was conducted with ethyl ester acetate (30 mL x 2). The extraction solution was rinsed with 10% HCl aqueous solution (20 mL x 1), saturated sodium bicarbonate water (40 mL x 1) and saturated saline solution (30 mL x 1), and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the

residue using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:3), 0.84 g of the targeted compound (Compound (8-28)) (yield 90.7%) was obtained.

Mass m/z:	389 (M^+), 347, 252, 214, 186, 137, 119 (base), 69
IR (KBr):	1734, 1509, 1416, 1383, 1248, 1212, 1131, 900 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.94 (dd, J=2.5 Hz, 15.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=5.9 Hz, 15.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=2.5 Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 to 7.25 (m, 2H), 7.31 (dd, J=2.0 Hz, 6.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J=2.2 Hz, 6.8 Hz, 2H)

Reference Example 4-i: Synthesis of the Compound (8-29)

(4S)-4-[4-({2S, 5S, 3R, 4R, 6R}-6-[(benzyloxy)methyl]-3,4,5-tribenzyloxy)perhydro-2H-pyran-2-yl}methyl)phenyl]-1-(4-fluorophenyl) azetidine-2-on (Compound (8-29))

0.5 M-9-BBN/THF (3 mL) solution was added to 4.1 mLof a THF solution with the Compound (8-28) (0.32 g), and reflux was conducted for six hours. The reaction solution was cooled to room temperature, 3M-K_3PO_4 aqueous solution (0.6 mL), 4.7 mL of THF, 0.22 g of the compound obtained in Reference Example 4-h, and 0.042 of $PdCl_2$ (dppf) were added, and the reaction solution was agitated for 16 hours at 50° C. Water (30 mL) and ethyl ester acetate (30 mL) were added to the reaction solution; celite filtering was conducted; and the filter solution was extracted using ethyl ester acetate (30 mL x 2). The extraction solution was rinsed with water (30 mL x 2), an saturated saline solution (30 mL x 1), and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:4), 0.209 g of the Compound (8-29) (yield 45.4%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	800 $(M+Na(23))^+$
IR (KBr):	2896, 1746, 1509, 1377, 1095, 1068, 750 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.69 to 2.75 (dd, J=7.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=2.5 Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=1.5 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.30 to 3.37 (m, 2H), 3.46 to 3.53 (m, 2H), 3.59 to 3.74 (m, 8H), 4.45 to 4.64 (m, 4H), 4.81 to 4.94 (m, 5H), 6.90 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.19 to 7.35 (m, 26H)

Reference Example 4-j: Synthesis of the Compound (8-30)

3-{(4S, 3R)-4-[4-({2S, 5S, 3R, 4R, 6R}-6-[(benzyloxymethyl)-3,4,5-tribenzyloxy)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl)phenyl]-1-(4-fluorophenyl) oxyazetidine-3-yl}propionic acid methyl ester (Compound (8-30))

2M-LDA/heptane-THF (1.3 mL) was diluted with 3 mL of THF, and a THF (1.5 mL) solution with 1.00 g of the Compound (8-29) was added at -78° C and agitated for one hour. THF (2 mL) solution with 0.132 g of methyl acrylate was then added, and agitated for 0.5 hours. Saturated ammonium chloride water (30 mL) was added, and the reaction solution was returned to room temperature. Extraction was conducted with ethyl ester acetate (60 mL x 2). After rinsing the extraction solution with saturated saline solution (50 mL x 1) and drying using sodium sulfate anhydride, the solvents were removed. When purifying the residue using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:4), 0.793 g of the Compound (8-30) (yield 71.8%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	864 $(M+1)^+$
IR (KBr):	2854, 1740, 1509, 1452, 1362, 1215, 1140, 1098 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.19 to 2.23 (m, 2H), 2.47 to 2.59 (m, 2H), 2.72 (dd, J=8.8 Hz, 14.6 Hz, 1H), 3.04 to 3.13 (m, 2H), 3.30 to 3.37 (m, 2H), 3.42 to 3.48 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61 to 3.74 (m, 4H), 4.47 to 4.63 (m, 5H), 4.81 to 4.94 (m, 4H), 6.90 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.15 to 7.35 (m, 26H)

Reference Example 4-k: Synthesis of the Compound (8-31)

(4S, 3R)-4-[4-({(2S, 5S, 3R, 4R, 6R}-6-[(benzyloxy)methyl]-3,4,5-tribenzyloxy)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl)phenyl]-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl] azetidine-2-on (Compound (8-31))

Five milliliters of water and LiOH-H_2O (0.084 g) were added to a THF-MeOH (20 mL) solution with 1.75 g of the Compound (8-30), and the reaction solution was agitated for four hours at room temperature. The acidity was adjusted with 10% HCl aqueous solution, and the adjusted solution was dried using ethyl ester acetate (30 mL x 3). The solvents were removed, the residue was purified using short pass silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:1), and the polarized substance was removed. The residue obtained was used as is for the following reactions.

A methylene chloride solution (0.84 mL) of 2M-oxolyl chloride was added to a methylene chloride (8.4 mL) solution of the residue, and after agitating for 16 hours at room temperature, the solvents were removed and a crude acid chloride was obtained.

A piece of iodine was added to a THF (1 mL) suspension of magnesium (0.084 g), and [the concentration of iodine dissolved in the suspension of magnesium] was adjusted by a slight amount of reflux. A THF (8 mL) solution of 4-bromofluorobenzene (0.47 g) was added, and reflux was conducted for 30 minutes. A THF solution of a previously prepared Grignard reagent was added while icing to a THF (8 mL) suspension of 0.368 g of zinc chloride, which had been dried for two hours at an external temperature of 100° C under reduced pressure, and the reaction solution was agitated for one hour at room temperature. Then, after adding $Pd(Ph_3P)_4$ (0.068 g) at 10° C and agitating for five minutes, a THF (7 mL) solution of the acid chloride was added, and the reaction solution was agitated for one hour at room temperature. 10% HCl aqueous solution (20 mL) was added to the reaction solution. Extraction was conducted with ethyl ester acetate (50 mL x 2), the extraction solution was rinsed with water (50 mL x 2) and saturated saline solution (50 mL x 1), and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:5), 0.910 g of the Compound (8-31) (yield 73.7%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	551 $(M+Na(23)+1)^+$
IR (KBr):	2920, 1746, 1690, 1610, 1310, 1280, 1240, 1100 cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.23 to 2.42 (m, 2H), 2.72 (dd, J+8.8 Hz, 14.7 Hz, 1H), 3.09 to 3.74 (m, 11H), 4.46 to 4.63 (m, 4H), 4.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.81 to 4.94 (m, 4H), 6.91 (J=8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 to 7.89 (m, 26H), 7.96 to 8.00 (m, 2H)

Embodiment 5

(4S, 3R)-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) perhydro-2H-pyran-2-yl}methyl}phenyl]-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]azetidine-2-on (Compound (26))

1M-BBr_3/methylene chloride solution (1.8 mL) was added to a methylene chloride (5.4 mL) solution with the Compound (8-31) (0.27 g) at -78° C, and the reaction solution was agitated for one hour. The reaction solution was poured into ice water (30 mL), and extraction was conducted using chloroform (30 mL x 3). The extraction solution was rinsed using water (50 mL x 1), saturated sodium bicarbonate water (50 mL x 1), and saturated saline solution (50 mL x 1), and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 8:1), 0.147 g of the Compound (8-26) (yield 89.1%) was obtained.

Mass (ESI) m/z: 568 $(M+1)^+$
IR (KBr): 3400, 2902, 1737, 1680, 1596, 1506, 1386, 1224, 1152, 1134, 1086 cm^{-1}
^{1}H-NMR (CD_3OD): 2.28 to 2.34 (m, 2H), 2.74 (dd, J=8.3 Hz, 14.6 Hz, 1H), 3.09 to 3.39 (m, 10H), 3.64 (dd, J=5.3 Hz, 11.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=2.4 Hz, 11.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.01 to 7.05 (m, 2H), 7.22 to 7.26 (m, 2H), 7.27 to 7.38 (m, 6H), 8.06 to 8.10 (m, 2H)

Embodiment 6

3-[3(S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl-(4S, 3R)-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on (Compound (22))

After dissolving the Compound (8-32) (0.061 g) in methylene chloride (0.6 mL) at -20° C, a methylene chloride (2.8 mL) solution of the Compound (26) (0.115 g) was added, and the reaction solution was agitated for two hours. Then, 2 mL of ethanol was added, and the solution was agitated for one hour at room temperature. Ethyl ester acetate (30 mL) and 10% HCl aqueous solution (30 mL) were added, and extraction was conducted using ethyl ester acetate (30 mL x 3). The extraction solution was rinsed using water (30 mL x 3) and saturated saline solution (50 mL x 1) and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 10:1), 0.089 g of the Compound 22 (yield 77.1%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	570 $(M+1)^+$
IR (KBr):	3370, 2902, 1725, 1506, 1389, 1218, 1083, 1011 cm^{-1}
^{1}H-NMR (CD_3OD):	1.88 to 1.99 (m, 4H), 2.76 (dd, J=8.3 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.09 to 3.40 (m, 7H), 3.64 (dd, J=5.4 Hz, 11.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=2.0 Hz, 11.7 Hz, 1H), 4.65 (dt, J=4.8 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.00 to 7.09 (m, 4H), 7.29 to 7.40 (m, 8H)

Embodiment 7

Synthesis of the Compound (8-33)

(4S, 3R)-4-[4-{(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-6-[(benzyloxy)methyl]-3,4,5-trihydroxy)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(2E)3-(4-fluorophenyl)-3-propenyl]azetidine-2-on (Compound (8-33))

2M-LDA/heptane-THF (0.6 mL) was diluted with THF (1.5 mL), added to 3 mL of a THF solution with 0.336 g of the Compound (8-29) at -78° C, and agitated for 30 minutes. Then, 1.8 mL of DMPU (1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone) was added and agitated a further 30 minutes. After adding 1.5 mL of THF solution with 0.111 g of 4-fluorocinnamylbromide to the reaction solution and agitating for 30 minutes, saturated ammonium chloride solution (30 mL) was added, and the reaction solution was returned to room temperature. Extraction was conducted using ethyl ester acetate (50 mL x 2). The extraction solution was rinsed using water (50 mL x 3) and saturated saline solution (50 mL x 1) and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:5), 0.253 g of the Compound (8-33) (yield 64.4%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	934 $(M+Na(23))^+$
IR (KBr):	2890, 1746, 1509, 1383, 1359, 1224, 1137, 1098 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.63 to 2.88 (m, 3H), 3.12 (dd, J=1.9 Hz, 14.7 Hz, 1H), 3.20 to 3.38 (m, 4H), 3.47 to 3.48 (m, 1H), 3.59 to 3.74 (m, 5H), 4.45 to 4.63 (m, 4H), 4.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.81 to 4.94 (m, 4H), 6.12 (dt, J=6.8 Hz, 14.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J=14.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.95 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.14 to 7.35 (m, 28H)

Embodiment 8

Synthesis of Compound (25)

4-(4-{[(5S, 2R, 3R, 4R, 6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methyl}phenyl)-(4S, 3R)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)propyl]azetidine-2-on (Compound (25))

0.115 g of 5% palladium-carbon was a methanol-THF (10 mL) solution with the Compound (8-33) (0.23 g), and agitated for five hours at room temperature in a hydrogen gas atmosphere. After celite filtering of the reaction solution and removal of the solvents, the residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 9:1), and when using ether/hexane to crystallize the oily substance obtained, 0.113 g of the Compound 25 (yield 81.1%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	554 $(M+1)^+$
IR (KBr):	3394, 2908, 1737, 1506, 1386, 1218, 1089 cm^{-1}
^{1}H-NMR (CD_3OD):	1.88 to 1.95 (m, 4H), 2.66 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.75 (dd, J=8.3 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.09 to 3.40 (m,7H), 3.64 (dd, J=5.8 Hz, 11.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=2.5 Hz, 11.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.97 to 7.04 (m, 4H), 7.18 to 7.33 (m, 6H), 7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H)

Reference Example 5-a: Method of synthesizing the Compound (11-3)

5-(4-aza-10,10-dimethyl-3-dioxo-3-thiatricyclo[5,2,1,01, 5]decan-4-yl)-5-oxopentane methyl ester acid (Compound (11-3))

After sodium hydroxide (0.182 g) was added to a toluene (14 mL) solution with (R)-(+)2,10-camphor sultam (0.89 g) while icing and then agitating for 20 minutes at room temperature, methyl-5-chloro-5-oxo-valerate (0.816 g) was added and

agitated for one hour at room temperature. The reaction solution was poured into saturated ammonium chloride water (40 mL), and extraction was conducted using ethyl ester acetate (50 mL x 2). The extraction solution was rinsed using saturated saline solution (50 mL x 1), and this was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed and when purifying the residue using silica gel column chromatography (chloroform : acetone = 40:1) and (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:2), 1.30 g of the Compound 11-3 (yield 91.8%) was obtained.

Mass m/z:	343 (M^+), 312, 279, 129 (base), 101
IR (KBr):	2944, 1720, 1689, 1440, 1413, 1389, 1335, 1215, 1050 cm^{-1}
^{1}H-NMR (CD_3OD):	0.97 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.35 to 1.41 (m, 2H), 1.87 to 2.12 (m, 7H), 2.39 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.46 (q, J=4.4 Hz, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.85 to 3.88 (m, 1H)

Reference Example 5-b: Method of synthesizing the Compound (11-10)

(4R)-4-{(1S) (4-bromophenyl[(4-fluorophenyl)amino]methyl)-5- (4-aza-10,10-dimethyl-3-dioxo-3-thiatricyclo[5,2,1,01, 5]decan-4-yl)-5-oxopentane methyl ester acid (Compound (11-10))

$Ti(OiPr)_4$ (0.2 mL) was added to a methylene chloride (10 mL) solution of $TiCl_4$ (0.23 mL) while icing, and was agitated for 15 minutes. A methylene chloride (3.5 mL) solution with 0.65 g of the Compound (11-3) was added and agitated for five minutes. Then, after agitating diisopropylethylamine (0.72 mL) for one hour, this was cooled to -20° C, a methylene chloride (3.5 mL) solution with 1.15 g of (1z)-aza-2-(4-bromophenyl)-1-(4-fluorophenyl) ether was added and agitated for three hours. Acetate-methylene chloride (1 mL + 5 mL) was added to the reaction solution, and returned to room temperature. A 10% hydrochloric acid aqueous solution (30 mL) was added, and extraction was conducted using ethyl ester acetate (50 mL x 2). The extraction solution was rinsed using water (50 mL x 1), saturated sodium bicarbonate water (50 mL x 1) and saturated saline solution (50 mL x 1), and was dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column

chromatography (chloroform : acetone = 50:11) and (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:2), 0.708 g of the Compound (11-10) (yield 61.1%) was obtained.

Mass m/z:	622 $(M+2)^+$, 620 (M^+), 343, 278, 200, 135, 95
IR (KBr):	3376, 2944, 1734, 1683, 1509, 1437, 1269, 1131, 1059, 1008 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	0.95 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.24 to 1.39 (m, 2H), 1.60 to 2.04 (m, 5H), 2.28 to 2.33 (m, 2H), 3.45 to 3.57 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.79 to 3.91 (m, 1H), 4.56 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J=10.2 Hz, 1H), 6.34 to 6.38 (m, 2H), 6.71 to 6.76 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H)

Reference Example 5-c: Method of synthesizing the Compound (11-11)

3-[(4S, 3R)-4-(4-bromophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-2-oxoazetidine-3-yl]propionic acid methyl ester (Compound (11-11))

0.41 mL of N, O-bis(trimethyl)silylacetamide (BSA) was added to a toluene (10 mL) solution with 0.52 g of the compound (11-10) at 50° C and agitated for 30 minutes. 1M-tetra-n-butylammoniumfluoride/tetrahydrofuran (0.84 mL) was added and agitated for three hours at 50° C. After cooling the reaction solution to room temperature, adding methanol (1 mL) and agitating for five minutes, 10% hydrochloric acid aqueous solution (15 mL) was added, and extraction was conducted using ethyl ester acetate (50 mL x 2). The extraction solution was rinsed with water (50 mL x 1), saturated sodium bicarbonate water ((50 mL x 1) and saturated saline solution (50 mL x 1), and dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:3), 0.227 g of the Compound (11-11) (yield 66.7%) was obtained.

Mass m/z:	407 $(M+2)^+$, 405 (M^+), 270, 208, 169, 129 (base), 95
IR (KBr):	2938, 1758, 1503, 1440, 1371, 1233, 1101 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.21 to 2.56 (m, 2H), 2.49 to 2.61 (m, 2H), 3.08 to 3.12 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.92 to 6.97 (m, 2H), 7.18 to 7.22 (m, 4H), 7.51 (dd, J=1.9 Hz, 6.3 hz, 2H)

Reference Example 6: Synthesis of the Compound (12-4)

3-{[(4S, 3R)-4-[4-(3-{(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-6-(benzyloximethyl)-3,4,5-(tribenzyloxy)perhydro-2H-pyran-2-yl}-1-propene)phenyl]-1-(4-fluorophenyl) oxoazetidine-3-yl]propionic acid methyl ester (Compound (12-4))

575 mg of the Compound (11-11) and 1. 2 g of 3-(2,3,4,6-tetra-o-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-1-propene was dissolved in trimethyl amine (5 mL), tri-o-trylphosphine (43 mg) and palladium acetate (16 mg) were added in an Ar atmosphere, and agitated for 13 hours at 100° C. After returning to room temperature and filtering out the insolubles, the filter solution was diluted with ethyl ester acetate (50 ml), rinsed with 10% hydrochloric acid and saturated saline solution, and dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying the residue using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : n-hexane = 1:4), 1.1 g of the Compound (12-4) (yield 87.0%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	890 $(M+1)^+$
IR (neat):	3016, 2896, 1741, 1503, 1371, 1215, 1092, 831, 747 cm^{-1}
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):	2.23 (q, J=7.8 Hz, 2H), 2.44 to 2.60 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 3.33 to 3.44 (m, 3H), 3.58 to 3.75 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 4.54 to 4.94 (m, 9H), 6.38 (m, 2H), 6.91 to 7.32 (m, 28H)

The compound obtained is a synthesis intermediate for obtaining the General Formula (I) following Reference Examples 4-(l), (j), (k) and Embodiments 5, 6, 7, and 8.

Reference Example 7: Synthesis of the Compound (50)

(4S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-{[(2S, 5S, 3R, 4R, 6R)-3,4,5- trihydroxy-6-(hydroxymethyl)perhydro-2H-pyran-2-yl]methoxypropyl-3-yl}phenyl-1-(4-fluorophenyl)azetidine-2-on (Compound (50))

A DMF (3 mL) solution with 62 mg of 2,3,4,6-o-tetrabenzyl-1-deoxy-β-D-glucopyranosyl methanol was added while icing to a DMF (1 mL) suspension with 4.5 mg of sodium hydride, and was agitated for 20 minutes. A DMF (3 mL) solution with 57 mg of (4S, 3R)- 4-[4-(3-bromopropyl)phenyl]-3-[(3S)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-azetidine-2-on, was added and was agitated for two hours at room temperature. The reaction solution was poured into ice water (20 mL), and extraction was conducted using ethyl ester acetate (30 mL x 2). The extraction solution was rinsed using water (30 mL x 2) and saturated saline solution (40 mL x 1), and was dried using magnesium sulfate anhydride. The solvents were removed, the residue was made into a THF (5 mL)-MeOH (5 mL) solution, 50 mg of 5% palladium-carbon was added and agitated for nine hours at room temperature in an H_2 gas atmosphere. After filtering the reaction solution and removing the filter solution, the residue was purified using silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 10:1), and 43 mg of the Compound (50) (yield 61.2%) was obtained.

Mass (ESI) m/z:	628 $(M+1)^+$
IR (KBr):	3388, 2902, 1734, 1509, 1389, 1218, 1080
^{1}H-NMR (CD_3OD):	1.87 to 1.97 (m, 6H), 2.73 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.10 to 3.15 (m, 1H), 3.12 to 3.39 (m, 5H), 3.52 to 3.57 (m, 2H), 3.53 to 3.69 (m, 2H), 3.78 (dd, J=2.0 Hz, 10.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=1.0 Hz, 10.5 Hz, 1H), 4.64 (bt, 1H), 4.85 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.00 to 7.09 (m, 4H), 7.27 to 7.37 (m, 6H)

Embodiment 9

(4S)-4-(4-{[2S, 5S, 3R, 4R, 6R]-6-(benzyloxy)methyl-3,4,5-tribenzyloxy}perhydro-2H-pyran-2-yl)ethyl-phenyl)-1-phenyl-azetidine-2-on (Compound (19-9)

Reference Example 8-a: Synthesis of the Compound (19-6)

(3R)-3-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-N-phenylpropane amide (Compound (19-6))

RuCl2 [(S)-BINAP] (dichloro[S]-(-) 2,2'bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) ruthenium (II) catalyst (12 mg) was added to an ethanol-methylene fluoride solution (3:1, 4 mL) of 3-(4-bromophenyl)-3-oxo-N-phenylpropane amide (950 mg), and was agitated for six hours while allowing a catalytic asymmetric hydride reaction to occur at 100° C, 5 At (under a hydrogen gas flow). After cooling the reaction solution to room temperature, when enriching, filtering out deposited crystals and drying, 725 mg of the Compound (19-6) (yield 76%, asymmetric yield 99% e.e.) was obtained.

m.p. = 210 to 212° C

$[\alpha]_D$:	+33.0 (C=1.0, THF)
Mass (m/z):	319(M^+), 183, 157, 135, 93(BP)65
IR(KBr):	3316, 1614, 1599, 1530, 1443, 1368, 1065, 693 cm^{-1}
^{1}H-NMR(DMSO):	2.69 (dd, J=4.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J=8.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 5.16 (n, 1H), 5.69 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 2H)

Reference Example 8-b: Synthesis of the Compound (19-7)

(4S)-4-(4-bromophenyl)-1-phenyl-azetidine-2-on (Compound (19-7))

A THF solution (3 mL) of DIAD (diisopropylazodicarboxylate) (0.67 mL) and of PPh3 (479 mg) were titrated into a THF solution (7 mL) with the Compound (19-6) (500 mg) at -78° C. After slowly raising the temperature of the reaction solution up to room temperature, agitation was continued another four hours. The reaction solution was enriched, and when purifying using silica gel column chromatography (hexane : ethyl ester acetate = 5:1 → 2:1), 260 mg of the Compound (19-7) (yield 55.2%) was obtained.

m.p. = 113 to 115° C

$[\alpha]_D$:	-146.0 (C=1.0, $CHCl_3$)
Mass (m/z):	301(M^+), 260, 184, 103, 77 (BP)
IR(KBr):	1728, 1599, 1485, 1377, 1149, 828, 750 cm^{-1}
^{1}H-NMR($CDCl_3$):	2.91 (dd, J=2.9 Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.4 Hz, 15.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=2.4 Hz,5.9 Hz, 1H), 7.04 to 7.52 (m,9H)

Synthesis of Compound (19-9)

Compound (19-8) (1.0 g) was added to a THF-HMPA solution (3:1, 4 mL) with Zn(Cu) (106 mg), and thermal reflux was conducted for three hours. After adding palladium acetate (1.7 mg), and 2-(di-tert-butylphophino)biphenyl (4.4 mg) to the reaction solution at 0° C and agitating for five minutes, the Compound (19-7) (223 mg) was added. After cooling the reaction solution to room temperature, 10% hydrochloric acid aqueous solution (50 mL) and ethyl ester acetate (30 mL), the insolubles were filtered. The filter solution was extracted was using ethyl ester acetate (50 mL x 2), rinsed with saturated saline solution (50 mL), and dried using sodium sulfate anhydride. The solvents were removed, and when purifying using silica gel column chromatography (ethyl ester acetate : hexane = 1:4), 480 mg of the Compound (19-9) was obtained as a colorless crystal (yield 84.3%).

m.p. = 95 to 97° C

$[\alpha]_D$:	-61.2 (C=1.0, $CHCl_3$)
ESI-MS(m/z):	796 $(M+Na)^+$, 774 $(M+1)^+$
IR(KBr):	2854, 1749, 1599, 1497, 1452, 1371, 1212, 1068 cm^{-1}
^{1}H-NMR($CDCl_3$):	1.71 to 1.75 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.63 to 2.74 (m, 1H), 2.81 to 2.87 (m, 1H), 2.94 (dd, J=2.4 Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.18 to 3.22 (m, 1H), 3.29 (t, J=13.1 Hz, 1H), 3.36 to 3.40 (m, 1H), 3.53 (dd, J=5.9 Hz, 15.1 Hz, 1H), 3.59 to 3.75 (m, 4H), 4.55 to 4.66 (m, 4H), 4.80 to 4.88 (m, 4H), 4.96 to 4.98 (m, 1H), 7.02 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.14 to 7.37 (m, 28H)

Possibility of industrial utilization

New β-lactam compounds of the present invention having C-saponins in the molecule, which are stable in relation to metabolism based on glucocidase, and hydrolosis by bases or acids, have a strong serum cholesterol-lowering action, and are useful as serum cholesterol-lowering agents.

Claims

1. A compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (I)

[In the formula, A_1, A_3, and A_4 are groups indicated by hydrogen atoms, halogen, C_1 to C_5 alkyl groups, C_1 to C_5 alkoxy groups, $-COOR_1$, groups indicated by the following formula (b):

(In the formula, R_1 is a hydrogen atom, C_1 to C_5 alkyl groups.), or

groups indicated by the following formula (a):

[In the formula, R_2 is a $-CH_2OH$ group, a $-CH_2OC(O)-R_1$ group, or a $-CO_2-R_1$ group; R_3 is a $-OH$ group or $-OC(O)-R_1$ group; R_4 is a $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (Here, k and l are 0 or integers of 1 or more, and k+l is an integer of 10 or less.); and R_5 expresses a bond, which is a single bond (-), -CH=CH-, $-OCH_2-$, a carbonyl group, or $-CH(OH)-$.] Any one of A_1, A_3, and A_4 must always be a group indicated by the aforementioned formula (a).

A_2 is a C_1 to C_5 alkyl chain, a C_1 to C_5 alkoxy chain, a C_1 to C_5 alkenyl chain, a C_1 to C_5 hydroxyalkyl chain, or a C_1 to C_5 carbonylalkyl chain.

n, p, q, and r represent integers of 0, 1, or 2.].

2. A manufacturing method of a compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (I), wherein

a compound indicated by the General Formula (II)

(In the formula, A_1, A_2, R_3 and p are the same as described above, X is a free group such as halogen, or an optically active sultam derivative.), and

a compound indicated by the General Formula (III)

(In the formula, A_3, A_4, R_3, n, q and r are the same as described above.)

are allowed to undergo a Staudinger reaction or a Mannich reaction.

3. A manufacturing method of a compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (I), wherein

a compound indicated by the General Formula (IV)

(In the formula, n, q, r, A_3, A_4, and R_3 are the same as described above.), and

a compound indicated by the General Formula (V)

(In the formula, A_1, A_2, p, X and R_3 are the same as described above.)

are allowed to react in the presence of a base.

4. A manufacturing method of a compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (I), wherein a cyclization reaction is conducted with a compound indicated by the General Formula (VI)

(In the formula, n, p, q, r, A_1, A_2, A_3, A_4, and R_3 are the same as described above.)

5. A manufacturing method of a compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (VII)

(In the formula, A_1, A_2, A_4, R_3, n, p, q, and r, are the same as described above. R_7 is a single bond (-), 1CH=HC-, or $-OCH_2$. k is an integer of 1 or more; l is 0 or an integer of 1 or more; and k+l is an integer of 10 or less.),

wherein a coupling reaction is allowed between a compound indicated by the General Formula (VIII)

(In the formula, A_1, A_2, A_4, R_3, n, p, q, and r are the same as described above. Z expresses a free group such as a halogen atom or a triflate group, and k is 0 or an integer of 1 to 10.) and

a compound indicated by the General Formula (IX)

(In the formula, R_2 and R_3, are the same as described above, and R_6 expresses a halogen atom, -CH=CH_2, or –CH2OH.).

6. A serum cholesterol-lowering agent containing a compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (I).

7. A serum cholesterol-lowering agent based on concomitant use of a compound indicated by the General Formula (I) and a β-lactamase inhibiter.

Corrected Claims

[Accepted on July 15, 2002 (15.07.02) by the International Office: Claim 1 of the present application was corrected. The other claims were not changed. (2 pages)]

1. A compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (I)

[In the formula, A_1, A_3, and A_4 are groups indicated by hydrogen atoms, halogen, C_1 to C_5 alkyl groups, C_1 to C_5 alkoxy groups, $-COOR_1$, groups indicated by the following formula (b):

(In the formula, R_1 is a hydrogen atom, C_1 to C_5 alkyl groups.), or

groups indicated by the following formula (a):

[In the formula, R_2 is a $-CH_2OH$ group, a $-CH_2OC(O)-R_1$ group, or a $-CO_2-R_1$ group. R_3 is a $-OH$ group or $-OC(O)-R_1$ group. R_4 is a $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ group (Here, k and l are 0 or integers of 1 or more, and k+l is an integer of 10 or less.). Moreover, R_5 expresses a bond, which is a single bond (-), -CH=CH-, $-OCH_2-$, a carbonyl group, or –CH(OH)-), and R_4 is a carbon atom to carbon atom bond and is bonded to a tetrahydropyran ring. Any one of A_1, A_3, and A_4 must always be a group indicated by the aforementioned formula (a).

A_2 is a C_1 to C_5 alkyl chain, a C_1 to C_5 alkoxy chain, a C_1 to C_5 alkenyl chain, a C_1 to C_5 hydroxyalkyl chain, or a C_1 to C_5 carbonylalkyl chain.

n, p, q, and r represent integers of 0, 1, or 2.].

2. A manufacturing method of a compound or a pharmaceutically permissible salt thereof indicated by the General Formula (I), wherein

a compound indicated by the General Formula (II)

(In the formula, A_1, A_2, and R_3 are the same as described above, X is a free group such as halogen, or an optically active sultam derivative.), and

a compound indicated by the General Formula (III)

(In the formula, A_3, A_4, R_3, n, q and r are the same as described above.)

are allowed to undergo a Staudinger reaction or a Mannich reaction.

3. General Formula (IV)

Explanation based on Article 19

1. By correcting Claim 1, it was clarified that the R_4 group is bonded by a carbon atom to carbon atom bond to a tetrahydropyran ring. Specifically, it was clarified that the compound of Claim 1 is a C-glycoside (C-saponin).

2. The difference between the compound of Claim 1 of the present application and the compound described in Claim 1 of Cited Literature WO97/16455 will be explained.

(1) In the compound of Claim 1 of the present application, the R_4 group is bonded by a carbon atom to carbon atom bond to a tetrahydropyran ring. Specifically, the R_4 group is a C-glycoside (C-saponin) of a β-lactam compound.

On the other hand, the compound described in Claim 1 of Cited Literature WO97/16455 is as follows:

Here, G is as follows:

In the compound described in Claim 1 of Cited Literature WO97/16455, if G is one of the groups (b), (c), or (e), G is bonded by a oxygen to carbon bond (-O-G). Specifically, this is an O-glycoside (O-saponin) of a β-lactam compound.

The two differ on this point.

(2) Moreover, in the compound of Claim 1 of the present application, when k and l of R_4 are 0 and R_5 is $-OCH_2-$, the carbon atoms on both sides of the oxygen atom that forms the tetrahydropyran ring are both bonded to the oxygen atom through carbon atoms. Specifically, this is a C-glycoside (C-saponin) of a β-lactam compound. On the other hand, when G described in Claim 1 of Cited Literature WO97/16455 is a compound of group (d), one of the carbon atoms on both sides of the oxygen atom that forms the tetrahydropyran ring is bonded to an oxygen atom. Specifically, this is an O-glycoside (O-saponin) of a β-lactam compound. The compound of Claim 1 of the present application differs from the compound in which G is group (d) as described in Claim 1 of Cited Literature WO97/16455. (Refer to the following diagram.)

The compound in the Cited Literature when G is group (d)

The compound of the invention of the present invention

3. The difference in the actions and effects of the various compounds described above will be explained.

(1) An O-glycoside of a β-lactam compound has a carbon atom to oxygen atom bond in which the one of the carbon atoms on both sides of the oxygen atom that forms the tetrahydropyran ring is directly bonded to the oxygen atom, and the glycosidase and the base, etc. are easily subjected to hydrolysis.

In contrast, in a C-glycoside of a β-lactam compound, the carbon atoms on both sides of the oxygen atom that forms the tetrahydropyran ring are both directly bonded to carbon atoms, and there is no carbon atom to oxygen atom bond. As a result, a C-glycoside of a β-lactam compound is stable in relation to glycosidase and bases, etc.

The difference in action and effect between the two compounds described above is explained by citing experimental data in the section "Biological stability tests" on page 59 of the specification of the present application.

(2) Conventional β-lactam compounds having a cholesterol absorption inhibition effect are absorbed in the body, and indicate a stronger activity by being converted by the body into O-glycosides with stronger action and are then excreted again into the small intestines.

However, as previously described, because the O-glycosides of the β-lactam compounds are easily hydrolyzed by glycosidase and bases, the aforementioned O-glycosides of β-lactam compounds with stronger action are expected to have a

weaker pharmacological effect and a shorter duration because the O-glycosides, which are the active members of the compound, are easily hydrolyzed by the glycosidase and bases, etc. present in the small intestines, specifically, by metabolism within the body.

On the other hand, the C-glycosides of the of the β-lactam compounds of Claim 1 of the present application are stable in relation to glycosidase and bases, and therefore can be expected to resolve the problems of weak pharmaceutical action of short duration that β-lactam compounds with O-glycosides have.

(3) As described above, the C-glycosides of the of the β-lactam compounds of Claim 1 of the present application can be expected to have superior biological stability and a greater pharmaceutical effect than the O-glycosides of the β-lactam compounds described in Claim 1 of Cited Literature WO97/16455.

4. Moreover, Claims 2 to 5 of the present application indicate methods of synthesizing the β-lactam compounds of Claim 1 of the present application using C-glycosides as the base substance. The cited literature does not describe methods of synthesis using C-glycoside as the base substance, nor is this even implied.

(End)